

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1926-1927.

N° 20.

LE
QUEBRACHO-BLANCO

Étude Pharmacologique

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le 7 Juillet 1927

PAR

LUCIEN LEPRESTRE

PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE

JURY { MM. E. PERROT, Président.
A. GORIS, Professeur.
L. LAUNOY, Agrégé.

PARIS
IMPRIMERIES VIEILLEMARD
46, RUE DE LA GLACIÈRE, 46

1927



UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1926-1927.

N° 20.

LE

QUEBRACHO-BLANCO

Étude Pharmacologique

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le 7 Juillet 1927

PAR

LUCIEN LEPRESTRE

PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE

JURY { MM. E. PERROT, Président.
A. GORIS, Professeur.
L. LAUNOY, Agrégé.

PARIS
IMPRIMERIES VIEILLEMARD
16, RUE DE LA GLACIÈRE, 16

1927

Personnel de la Faculté de Pharmacie

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, *Doyen*, O. ☼, ☼ I.
 PERROT, *Assesseur*, O. ☼, ☼ I.
 G. DURSENT, *Secrétaire*, ☼, ☼ I.



PROFESSEURS

MM. GUIGNARD, Membre de l'Institut, C. ☼, ☼ I.. Botanique générale.
 H. GAUTIER, O. ☼, ☼ I..... Chimie minérale.
 RADAIS, O. ☼, ☼ I..... Cryptogamie et Microbiologie.
 BÉHAL, Membre de l'Institut, C. ☼, ☼ I..... Chimie organique.
 PERROT, O. ☼, ☼ I..... Histoire naturelle des médicaments.
 COUTIÈRE, ☼, ☼ I..... Zoologie.
 N..... Physique.
 GRIMBERT, ☼, ☼ I..... Chimie biologique.
 LEBEAU, O. ☼, ☼ I..... Pharmacie chimique.
 DELÉPINE, O. ☼, ☼ I..... Hydrologie et Hygiène.
 GUERBET, ☼, ☼ I..... Toxicologie.
 BOUGAULT, ☼, ☼ I..... Chimie analytique.
 A. GORIS, ☼, ☼ I..... Pharmacie galénique.

Doyens honoraires : MM. GUIGNARD, C. ☼, ☼ I, et H. GAUTIER, O. ☼, ☼ I.

Professeurs honoraires : MM. MOUREU, G. O. ☼, ☼ I, et A. VILLIERS, ☼, ☼ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. TASSILLY, ☼, ☼ I..... Minéralogie.
 MARCHONNORAT, ☼, ☼ I. Législation et Déontologie pharmaceutiques.
 LUTZ, ☼, ☼ I..... Cryptogamie.
 GUÉRIN, ☼, ☼ I..... Botanique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SOMMELET, ☼, ☼ I.	MM. LUTZ, ☼, ☼ I.	MM. DELABY, ☼ A.
DAMIENS, ☼, ☼ A.	LAUNOY, ☼, ☼ I.	PICON, ☼ I.
TASSILLY, ☼, ☼ I.	HÉRISSEY, ☼, ☼ I.	FABRE, ☼ A.
GUÉRIN, ☼, ☼ I.		MASCRÉ, ☼ I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, ☼, ☼ I..... Chimie générale.
 COUSIN, ☼, ☼ I..... Chimie analytique.
 SOUÈGES, ☼ I..... Micrographie.
 LEROUX, ☼ I..... Physique.
 DEVAL, ☼ I..... Microbiologie.
 N..... Travaux généraux de 4^e année.

Bibliothécaire en chef : M. BEAULIEUX, ☼ I.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR EM. PERROT,

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE,

DIRECTEUR DE L'OFFICE NATIONAL DES MATIÈRES PREMIÈRES VÉGÉTALES,

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

*Hommage de respectueuse et profonde
reconnaissance.*

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

L'accueil très favorable que le corps médical a réservé à trois nouveaux eupnéiques: la lobéline cristallisée, l'association d'extrait hypophysaire et d'adrénaline, enfin l'éphédrine, est le meilleur garant de l'utilité thérapeutique des substances médicamenteuses susceptibles de remédier aux troubles respiratoires.

Et cependant on a laissé tomber dans l'oubli une drogue active du même ordre, le Quebracho, qui fut jadis très étudiée cliniquement en France, et qu'on a pu qualifier de « digitale du poumon ». En effet, même dans les pays où elles figurent dans les pharmacopées nationales, les écorces et les préparations galéniques de Quebracho-blanco ne sont presque plus jamais prescrites.

Cependant, à la veille de la guerre, M. FOURNEAU a attiré de nouveau l'attention sur le Quebracho en prétendant que l'un des alcaloïdes qu'on en extrait, la québrachine, est identique à la yohimbine, alcaloïde découvert par SPIEGEL dans l'écorce du *Corynanthe Yohimbe* K. SCHUMANN, de la famille des Rubiacées. Cette identification, qui aurait un très grand intérêt si elle était confirmée, a été contestée par SPIEGEL qui n'a pu trouver de yohimbine dans l'écorce de Quebracho et qui a fait remarquer que FOURNEAU n'avait basé son identification que sur l'étude d'une québrachine commerciale non préparée par lui.

Sur le conseil de M. le Professeur EM. PERROT, nous avons donc repris l'étude de l'écorce de Quebracho. Qu'il nous soit permis d'exprimer ici, à l'éminent Professeur de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris, notre respectueuse et très profonde reconnaissance, tant pour la

bienveillance qu'il n'a cessé de nous manifester, que pour les précieux conseils qu'il a bien voulu nous donner.

Ce nous est un agréable devoir de remercier M. le Professeur GORIS, Pharmacien en Chef des Hôpitaux de Paris et M. le Professeur Agrégé LAUNOY, qui ont bien voulu accepter de faire partie du Jury de notre Thèse.

Nous remercions bien vivement aussi M. le Professeur J. DOMINGUEZ, Directeur de l'Institut de Pharmacologie de la Faculté des Sciences médicales de Buenos Aires, qui a gracieusement procuré au Laboratoire de Matière médicale les écorces authentiques de Quebracho blanco dont nous avons fait l'étude.

Nous sommes également heureux d'exprimer à M. le Dr R. WEITZ, préparateur du Cours de Matière médicale, nos sincères remerciements pour le concours qu'il nous a aimablement accordé au moment de la rédaction de notre travail.

Enfin nous n'aurions garde d'oublier de remercier chaleureusement notre excellent ami M. Raymond HAMET, qui a pris la peine de nous initier aux délicates techniques de la Pharmacodynamie et de s'intéresser à nos recherches de la façon la plus suivie.

ÉTUDE BOTANIQUE

I. — LE GENRE " *ASPIDOSPERMA* "

Si intéressante pour la Matière médicale puisqu'elle possède des plantes extrêmement actives comme les *Strophanthus*, les *Apocynum*, le Tanghin (*Tanghinia venenifera* POIRET), les *Alstonia*, etc., la famille des Apocynacées, qui compte environ un millier d'espèces, pour la plupart originaires des régions chaudes du globe, présente, comme on sait, les caractères suivants : *Arbres* ou arbrisseaux, à tige souvent volubile, rarement plantes herbacées vivaces. *Feuilles* opposées ou verticillées, rarement alternes, simples, sans stipules, mais souvent appendiculées à la base du pétiole, à limbe entier, à nervation pennée. *Inflorescences* généralement en cymes unipares ou bipares, rarement en grappes. *Fleurs* régulières, hermaphrodites, pentamères, rarement tétramères. *Sépales* concrescents à la base, à préfloraison quinconciale. *Corolle* gamopétale, à préfloraison contournée à droite ou à gauche, souvent appendiculée à la gorge du tube. 5 *Étamines*, alternipétales, à filets concrescents avec le tube de la corolle, à anthères introrsées avec 4 sacs polliniques, à connectif souvent appendiculé. *Disque nectarifère* simple ou divisé. *Pistil* formé de deux carpelles ouverts et concrescents, fermés et libres ou parfois fermés et concrescents. *Styles* d'abord libres, puis soudés. *Fruit* charnu ou sec, constitué par une capsule ou par 2 follicules, 2 baies, ou 2 drupes. *Ovules* campylotropes ou anatropes, généralement nombreux, rarement réduits à 1 ou 2. *Graines* ailées

ou aigrettées, à embryon droit pourvu de cotylédons plans, avec ou sans albumen.

Au point de vue anatomique, les Apocynacées se caractérisent par leurs laticifères, leurs fibres péricycliques et leur tissu criblé pérимédullaire.

La famille des Apocynacées est généralement divisée en trois tribus :

Carissées : Carpelles concrescents ;

Plumériées : Carpelles libres ; Graines sans aigrette ;

Echitidées : Carpelles libres ; Graines pourvues d'une aigrette.

Le genre *Aspidosperma*, dont une espèce fait l'objet de notre étude, appartient à la tribu des *Plumériées*.

Il a été créé en 1824 par MARTIUS (1) qui en a donné la diagnose suivante :

Calice infère, campanulé, 5-partit à divisions érigées, lancéolées. *Corolle* infère, gamopétale, à tube droit, cylindrique, à limbe 5-partit, étalé, à divisions lancéolées, aiguës ou obtuses, à estivation contournée. *Étamines* 5, soudées au tube de la corolle, incluses, non unies au stigmate. *Filets* très brefs, cylindriques. *Anthères* insérées un peu au-dessus de la base, érigées, ovées, biloculaires, à loges déhiscents longitudinalement, remplies jusqu'à la base de pollen très menu globuleux. *Ovaires* 2, soudés à la base, étroitement rapprochés en haut, uniloculaires, à ovules très nombreux. *Style* inclus, droit, cylindrique, susceptible d'être partagé en deux par une raie longitudinale concave. *Stigmate* renflé en masse cylindrique, bosselé au sommet, barbu ou non. *Follicules* solitaires ou par deux, ligneux, convexes, obovés, inéquilatéraux, déhiscents longitudinalement, polyspermes. *Graines* attachées par paires sur la face ventrale du follicule, à placentas filiformes prolongés jusqu'au centre de

(1) C.F.P. VON MARTIUS. — *Nova genera et species plantarum quas in itinere annis MDCCCXVII-MDCCCXX per Brasiliam jussu et auspiciis Maximiliani Josephi I collegit et descripsit auctor*. Munch, 1824, I, p. 57-58.

la graine, les supérieures pendantes, les médianes horizontales, les inférieures ascendantes. Tégument de la graine, délicat, ayant l'aspect du papier, prolongé tout autour de la graine en une aile orbiculaire ou elliptique membraneuse délicatement striée en rayons. Albumen nul. Embryon droit, à cotylédons grands, plans, incombants, à radicule droite, cylindrique.

Port : Arbrisseaux ou arbres couverts d'une écorce subéreuse ou solide, à feuilles ovées, très entières, le plus souvent recouvertes de poils, alternes, sessiles ou pétiolées, dépourvues de stipules, à fleurs terminales en cymes, à fruit le plus souvent unique pour chaque cyme.

Station et Habitat : Ce genre, peut-être riche en espèces, croît dans les forêts qui perdent leurs feuilles pendant l'été et sont appelées *Cotingas*; il croît aussi dans les champs plantés d'arbres épars, qu'on appelle *Tabuleiros*. Les *Aspidosperma* ont été observés dans les régions centrales du continent, jusqu'à 20° 8' de latitude australe. Ils ne fuient pas complètement les régions sèches exposées au soleil, mais cependant on les trouve plus fréquemment dans les forêts et les sous-bois. Les *Aspidosperma* préfèrent les terrains calcaires et une altitude variant de 300 à 600 mètres au-dessus du niveau de la mer.

Étymologie : Le nom générique d'*Aspidosperma* vient de la forme de la graine qui rappelle la forme d'un bouclier.

Affinités : Le fruit, par sa structure, rappelle avant tout le genre *Ullamanda*, dont la capsule provenant, comme dans notre genre, de deux follicules soudés, est pourvue semblablement de placentas marginaux. En outre l'insertion et la forme des graines sont très voisines dans les deux genres.

De son genre nouveau, MARTIUS décrivit cinq espèces nouvelles, toutes du Brésil. Ce sont les *A. tomentosum* M., *A. macrocarpon* M., *A. refractum* M., *A. bicolor* M. et *A. pyriformium* M.

Dans son « *Herbier de la Flore Brésilienne* », MARTIUS décrit encore 3 *Aspidosperma* nouveaux du Brésil, les *A. molle* M., *A. Martii* Silva-Manso manuscrit, et *A. subincanum* M.

Puis, en 1841, BENTHAM (1) décrit un *Aspidosperma* nouveau de la Guyane française, l'*A. excelsum* B.

Dans le huitième volume du *Prodrome*, paru en 1844, Alphonse DE CANDOLLE (2) décrit déjà 18 espèces d'*Aspidosperma*, qu'il répartit en deux sections : la première est caractérisée par sa corolle 5-fide, à lobes linéaires-lancéolés, ses rameaux charnus le plus souvent subéreux, ses feuilles éparses au sommet des rameaux ; la seconde possède une corolle semi-5-fide, à lobes ovés, obtus ou presque obtus, des rameaux non subéreux, des feuilles éparses. Dans la première section A. DE CANDOLLE range 12 espèces, toutes du Brésil : les *A. dasycarpon* A.D.C., *A. tomentosum* MARTIUS, *A. molle* MARTIUS, *A. populifolium* A.D.C., *A. pyrifolium* MARTIUS, *A. multiflorum* A.D.C., *A. macrocarpon* MARTIUS, *A. Martii* MANSO ex MARTIUS, *A. refractum* MARTIUS, *A. bicolor* MARTIUS, *A. Gomezianum* A.D.C., *A. subincanum* MARTIUS.

Dans la seconde section, DE CANDOLLE place trois espèces du Brésil, les *A. parvifolium* A.D.C., *A. discolor* A.D.C., et *A. Francisci* A.D.C., une espèce du Vénézuéla l'*A. Vargasii* A.D.C., une espèce de la Guyane anglaise l'*A. excelsum* BENTHAM, enfin deux espèces de la Guyane française, l'*A. oblongum* A.D.C. et l'*A. latisiliqua* A.D.C. que POIRET avait à tort rangé dans le genre *Bignonia* sous le nom de *B. latisiliqua* POIRET.

Dans la *Flore du Brésil* de MARTIUS, J. MUELLER Argoviensis (3) donne la description de 39 espèces du genre *Aspido-*

(1) BENTHAM. — Plantes nouvelles de la Guyane, *Journal of Botany*, 1841, 3, p. 245.

(2) A. DE CANDOLLE. — *Prodromus systematis naturalis regni vegetabilis*, 1844, 8, p. 396-399 et p. 676.

(3) J. MUELLER Argoviensis. — *Apocynaceae*, in MARTIUS, *Flora Brasiliensis*, Munich, 1860, 6, 1^{re} partie, p. 43-61.

sperma qu'il répartit comme A. DE CANDOLLE en deux sections basées sur la longueur proportionnelle du tube et des segments de la corolle.

Dans la première section, dont la corolle a des segments lancéolés qui égalent ou dépassent la longueur du tube, il donne une nouvelle description des espèces déjà décrites par A. DE CANDOLLE; il réunit l'*A. molle* MARTIUS à l'*A. pyriforme* MARTIUS; enfin, il décrit 16 espèces nouvelles, les *A. nobile* M.A., *A. Pöhlmanum* M.A., *A. platyphyllum* M.A., *A. verbascifolium* M.A., *A. Gardneri* M.A., *A. obscurum* M.A., *A. camporum* M.A., *A. Hilarianum* M.A., *A. pachypterum* M.A., *A. verruculosum* M.A., *A. melanocalyx* M.A., *A. desmanthum* BENTHAM manuscrit, *A. Spruceanum* BENTHAM manuscrit, *A. cylindrocarpon* M.A., *A. ramiflorum* M.A., et *A. condylocarpon* M.A.

Dans la seconde section, caractérisée par ses pétales ovés deux à six fois plus brefs que le tube, il range dix espèces nouvelles : les *A. Riedelli* M.A., *A. Sellowii* M.A., *A. polyneuron* M.A., *A. olivaceum* M.A., *A. pyricollum* M.A., *A. australe* M.A., *A. nitidum* BENTHAM manuscrit, *A. dispersum* M.A., *A. Lhotzkianum* M.A. et *A. anomalum* M.A.

Cette même année MUELLER Argoviensis (1) décrit encore 4 *Aspidosperma* nouveaux, l'un du Vénézuéla : l'*A. decipiens* M.A., le second de la Guyane : l'*A. macrophyllum* M.A., le troisième du Mexique : l'*A. megalocarpon* M.A., enfin le quatrième de la Trinité : l'*A. sessiliflorum* M.A.

En 1865, SALDANHA (2) décrit un *Aspidosperma* nouveau du Brésil : l'*A. Peroba* SALDANHA.

En 1869, MUELLER Argoviensis (3) décrit encore six *Aspidosperma* nouveaux du Brésil : les *A. lagoëense* M.A., *A. leucomelanum* M.A., *A. pallidiflorum* M.A., *A. venosum* M.A., *A. Warmingii* M.A. et *A. argenteum* M.A.

(1) MUELLER Argoviensis. — *Aspidospermacées* nouvelles, *Linnaea*, 1859/1860, 30, p. 397-400.

(2) MUELLER Argoviensis. — Nouvelles espèces d'*Aspidospermacées*, *Kjöb. Vidensk. Meddel.*, 1869, p. 101-105.

(3) J. DE SALDANHA. — *Config. e descripção madeiras Rio de Janeiro*, 1865, 9, p. 104.

En 1874, SALDANHA (1) enrichit encore le genre *Aspidosperma* d'une espèce nouvelle du Brésil : l'*A. eburneum* ALLEM. Manuscrit.

À l'issue de ses voyages au Paraguay, HASSLER (2) a publié une très importante étude sur les *Aspidosperma* récoltés par lui dans ce pays. Dans ce mémoire, il décrit deux *Aspidosperma* nouveaux; les *A. Rojasii* HASSLER et *A. Qui-randy* HASSLER, appartenant tous deux à la section dont les lobes de la corolle sont longs. Puis il signale l'existence au Paraguay de deux sous-espèces et de sept variétés nouvelles d'*Aspidosperma* déjà connus au Brésil et dans la République Argentine; ce sont les *A. polyneuron* M.A. var. *longifolium* HASSLER, *A. cylindrocarpum* M.A. var. *genuinum* HASSLER, var. *longepetiolatum* HASSLER et var. *macrophyllum* HASSLER, *A. Riedelii* M.A. subsp. *reductum* HASSLER, *A. Sel-lowii* M.A. var. *collinum* HASSLER, *A. australe* M.A. var. *estrellense*, enfin *A. Quebracho-blancò* SCHLECHTENDAL subsp. *brevifolium* HASSLER.

Enfin récemment on a décrit encore onze *Aspidosperma* nouveaux, trois espèces du Brésil : les *A. sessilis* HUBER, *A. Duckei* HUBER (3), et *A. ingratum* K. SCHUMANN (4), une des Indes occidentales : l'*A. domingense* URBAN (5), une du Paraguay : l'*A. guaraniticum* MALME (6), une de la Bolivie : l'*A. brevifolium* RUSBY (7), quatre de la République Argentine : les *A. chakense* SPEG, *A. crotalorum* SPEG, *A. horco-kebracho*

(1) J. DE SALDANHA. — Notes sur quelques arbres employés dans l'industrie brésilienne, *Annales des Sciences naturelles, Botan.*, 1874, 5^e sér., 19, p. 213-215.

(2) HASSLER. — Plantes nouvelles du Paraguay de l'herbier HASSLER. *Repertorium specierum regni vegetabilis*, 1913, 12, p. 257-263.

(3) HUBER. — Plantes de la région australe de la Guyane récoltées par DUCKE. *Bulletin de la Société botanique de Genève*, 1914, 2^e sér., 6, p. 200-201.

(4) K. SCHUMANN. — Plantes nouvelles d'Amérique récoltées principalement par GLAZIOW. *Engler's Botanische Jahrbücher*, 1901, 30, Beiblatt 67, p. 30.

(5) URBAN. — *Symbolæ antillanæ*, 1908, 5, p. 460.

(6) MALME. — Plantes de l'herbier Regnell, *Bih. Svenska Vet. Akad. Handlingar*, 1898, 24, p. 7.

(7) RUSBY. — Espèces nouvelles Boliviennes récoltées par R. S. WILLIAMS. *Bulletin New-York Bot. Garden*, 1912, 8, p. 113.

SPEG. et *A. missionum* SPEG. (1), une du Vénézuéla : l'*A. lucentivenium* BLAKE (2), enfin une de la Colombie : l'*A. ellipticum* RUSBY (3).

Signalons enfin que CHODAT (4) a retrouvé au Paraguay les *A. guaraniticum* MALMÉ, *A. Quirandy* HASSLER, *A. Ricdelii* M.A., *A. Sellowii* M.A. et *A. Quebracho-blanco* SCHLECHTENDAL.

Ainsi donc on connaît à ce jour 64 espèces d'*Aspidosperma* dont beaucoup sont encore très mal identifiées. Toutes ces espèces sont originaires des régions centrales et australes de l'Amérique.

Le Brésil vient en tête avec 51 espèces.

Le Paraguay vient ensuite avec 9 espèces.

La République Argentine possède 5 espèces d'*Aspidosperma*.

Les Indes occidentales n'ont qu'une espèce : l'*A. dominicense* URBAN, de même que la Bolivie : l'*A. brevifolia* RUSBY, la Colombie : l'*A. ellipticum* RUSBY, le Mexique : l'*A. megalocarpon* M.A., et la Trinité : l'*A. sessiliflorum* M.A.

II. — L'“*ASPIDOSPERMA*” QUEBRACHO-BLANCO

La première mention que nous ayons trouvée du *Quebracho-blanco* est due à un explorateur français, Amédée JACQUES (5) qui, au cours d'une expédition militaire envoyée pour châtier des tribus rebelles, explora le Rio Salado et le Chaco (République Argentine) et rapporta que, sous le nom de Quebracho, on désigne dans ce pays deux arbres qui diffèrent cependant par leurs fleurs et leurs fruits ainsi

(1) C. SPEGAZZINI. — Recueil de plantes argentines nouvelles ou intéressantes. *Physis*, 1917, 3, p. 333-336.

(2) BLAKE. — Plantes nouvelles du Vénézuéla. *Contribut. Asa Gray Herbar*, 1918, N. sér., 53, p. 46.

(3) RUSBY. — Descript. new species South America Plants, 1920, p. 82.

(4) R. CHODAT. — La Végétation du Paraguay. *Bulletin de la Société botanique de Genève*, 1919, 11, p. 219-220.

(5) A. JACQUES. — Une expédition militaire dans le Chaco. *Revue de Paris*, 1^{re} et 15 mars 1857.

que par la couleur du bois. L'un est le *Quebracho blanc*, l'autre le *Quebracho rouge*. Leur bois est si dur qu'il est utilisé pour faire des essieux et des laminoirs destinés à broyer les cannes à sucre.

H. BURMEISTER (1), qui explora la province de la Plata, a trouvé des *Quebracho* sur la route de Cordova à Tucuman. D'après le fruit, il croit pouvoir ranger cet arbre dans le genre *Aspidosperma* de la famille des Apocynacées. Il signale de nouveau l'existence de deux espèces de *Quebracho*, le *Quebracho blanco* dont le bois est blanc, et le *Quebracho colorado* dont le bois d'un rouge sang fonce en vieillissant et devient finalement tout à fait noir. Ces deux arbres différeraient surtout par la forme des feuilles qui seraient plus étroites et vraiment lancéolées dans le *Quebracho colorado*, plus larges ovales-lancéolées dans le *Quebracho blanco*. Ne pouvant déterminer exactement ces plantes qu'il pensait être des espèces nouvelles pour la Science, il sollicita l'avis de SCHLECHTENDAL, auquel il adressa des fruits murs de *Quebracho blanco*.

SCHLECHTENDAL publia alors sur les deux *Quebracho* un important mémoire (2), dont nous extrayons les passages suivants traduits en français :

« L'*Aspidosperma Quebracho-blanco* est un arbre élevé dont le tronc vertical et d'un diamètre de 2 à 3 pieds a une frondaison moyenne, ovale, et très transparente, dont l'aspect rappelle celui du Saule pleureur. Les feuilles sont ovales, lancéolées, lisses, à pointe émoussée, un peu coriaces et brillantes, tantôt verticillées par trois, tantôt presque opposées par deux ; elles ont une longueur de 2 à 3 pouces et une largeur de 1 pouce. Les explorateurs n'ont pas vu de fleurs, mais, au dire des indigènes, elles seraient petites et blanches ; ce sont probablement des fleurs peu nombreuses qui forment des cymes à l'extrémité des rameaux, car, au

(1) H. BURMEISTER. — Voyage à travers les provinces boréales des Etats de La Plata. *Zeitschrift für allgem. Erdkunde*, 1860/1861, N. ser. 9, p. 67.

(2) F. L. v. SCHLECHTENDAL. — *Bot. Zeitg.*, 1861, 19, p. 137.

moment de la récolte, on ne trouve à l'extrémité des rameaux que de petits groupes de deux ou trois fruits verdâtres. Pour supporter ces fruits assez lourds, les tiges doivent, comme chez les autres espèces d'*Aspidosperma*, être robustes.

« On comprend, en outre, d'une part, qu'il n'y ait qu'un assez petit nombre de fleurs afin de ne pas surcharger les tiges, d'autre part, que certaines espèces, en dépit d'inflorescences assez fournies, ne donnent qu'une paire de fruits. Les deux valves du fruit de l'*Aspidosperma Quebracho blanco* portent chacune la moitié des graines; ces valves mesurent environ 66 mm. à partir de leur base, laquelle commence au pédicelle épais (on ne voit pas trace de calice) qui est recourbé en forme d'S; leur diamètre moyen est de 48 mm.; elles sont ovales, élargies, et se recourbent à leurs deux extrémités (un peu plus en bas qu'en haut) en une pointe courte et émoussée... Les deux valves diffèrent en moyenne de 2 lignes; l'une aurait par exemple 1 pouce et l'autre 10 lignes. L'épaisseur de ces deux valves ligneuses est d'environ 5 mm. La face externe de ces valves est d'abord verte, puis, en séchant, elle devient noirâtre et présente, par places et très irrégulièrement, une coloration jaune sale qui ne provient pas de poils ou d'autres formations superficielles, de sorte que, sans cause apparente, les faces externes prennent la coloration d'un vieux cuir noirâtre. Quand elles sont séparées, les valves sont incurvées en leur milieu et présentent une concavité interne de façon de pouvoir contenir les graines qui sont aplaties et disposées les unes sur les autres. Les graines, ailées et très larges, ont des bords incisés finement et irrégulièrement et sont rayées dans le sens radial. Ces graines, au nombre de 15 à 16 par fruit, sont aplaties et pressées les unes contre les autres; elles sont également incurvées par suite de la concavité que présentent les valves dures qui les contiennent. Quand on ouvre une graine, on y trouve un embryon en forme de cœur, des cotylédons arrondis et plats, enfin une petite gemmule. »

Quant au *Quebracho colorado*, SCHLECHTENDAL se borne à

en faire une espèce nouvelle du genre *Aspidosperma*, l'A. *Quebracho colorado*, dont il dit seulement ceci : « Le nom d'*Aspidosperma Quebracho colorado* doit être réservé aux plantes qui se distinguent du *Quebracho blanco*, en premier lieu par leur bois très dur, rouge quand il est jeune, brun noir quand il est vieux, en deuxième lieu par leurs feuilles plus fines, délicates, élégantes et vraiment lancéolées, enfin par leur fruit. Pour ce qui est de leurs autres caractères, ces deux espèces sont extrêmement voisines. »

Les conclusions vraiment désinvoltes de SCHLECHTENDAL devaient être bientôt critiquées par GRISEBACH (1).

En ce qui concerne le *Quebracho blanco*, cet auteur fait, en effet, remarquer que, s'il est vrai que le fruit envoyé par BURMEISTER ne diffère point des fruits d'*Aspidosperma*, on doit cependant douter de cette identification générique, car d'une part on ne connaît pas les fleurs du *Quebracho blanco*, et d'autre part cette plante possède des feuilles opposées en verticillées alors qu'elles sont alternes chez tous les *Aspidosperma* connus. Quand au *Quebracho colorado*, GRISEBACH conteste absolument l'identification de SCHLECHTENDAL car, d'après TWEDDIE, les fruits de cet arbre seraient non point des capsules glabres à 2 valves, mais des groupes de fruits rouges analogues à ceux des Sycomores.

Deux ans plus tard, GRISEBACH (2), qui avait reçu de l'explorateur LORENZ des échantillons botaniques des deux sortes de *Quebracho*, put constater que le *Quebracho blanco* constitue bien, comme l'avait pensé SCHLECHTENDAL, une espèce nouvelle d'*Aspidosperma*, mais que le *Quebracho colorado* est en réalité un *Loxopterygium*. De plus il donna une description vraiment botanique de l'*Aspidosperma Quebracho-blanco*, description dont voici la traduction : — L'*Aspidosperma Quebracho-blanco* SCHLECHTENDAL ressemble à l'*Aspidosperma parvifolium* A. DE CANDOLLE, mais il s'en

(1) A. GRISEBACH. — *Die Vegetation der Erde*, 1872, 2, p. 620.

(2) GRISEBACH. — *Planta Lorentziana*, *Verhandlungen d. K. Gesellsch. d. Wissensch. zu Göttingen*, 1874, p. 49 et 203.

distingue, ainsi que des autres espèces d'*Aspidosperma*, par ses feuilles opposées ou verticillées qui constituent un caractère absolument aberrant dans le genre *Aspidosperma*; par contre il se rapproche, par sa corolle, des autres *Aspidosperma*. L'*Aspidosperma Quebracho-blanco* est un arbre toujours vert, glabre, à bois dur. Ses feuilles rigides, glaucescentes, elliptiques-lancéolées, subsessiles ou atténuées en un pétiole très bref, sont lisses et à peine veinées sur les deux faces; elles sont entourées d'un bord épais et jaunâtre et sont aristées-mucronées au sommet; leur longueur est de 1 pouce, leur largeur de 3 à 4 lignes. Les inflorescences sont des cymes axillaires et terminales, trichotomes, de 1 pouce de diamètre; les pédicelles, étalés, pubérulents de façon très menue ainsi que les pédoncules, sont longs de 1 à 2 lignes. Le calice, 5-Partit, long de 1/2 ligne, a des segments ovés aigus. La corolle, jaune, fendue jusqu'au milieu, se compose d'un tube cylindrique long de 2 lignes et de lobes épanouis oblongs-linéaires, obtus, auriculés à leur base. Les anthères, sessiles, sont insérées au-dessous de la gorge de la corolle, et sont deltoïdes, cuspidées au sommet. Les ovaires, au nombre de deux, ont un style commun, inclus, renflé en massue dans sa partie supérieure et très légèrement cuspidé au sommet. Le fruit est une capsule ligneuse, elliptique, à bord convexe et comprimé, longue de 2 1/2 pouces et large de 1 1/2 pouce, épaisse de 10 lignes; les 2 valves qui la composent sont carinées dans leur partie médiane. Les graines, y compris leur aile, sont longues de 2 pouces et larges de 1 pouce.

L'*Aspidosperma Quebracho-blanco* a été récolté à Cordoba dans les prairies avoisinant la ville. »

Quelques années plus tard, GRISEBACH (1) revient encore sur cette question et remarque qu'en Argentine, d'après HIERONYMUS, le nom de *Quebracho blanco* désigne exclusive-

(1) GRISEBACH. — Plantes récoltées par HIERONYMUS, *Abhandl. d. Gesellschaft d. Wissensch. zu Göttingen*, 1879, p. 95 et 224.

ment l'*Aspidosperma Quebracho-blanco*, celui de *Quebracho colorado*, le *Loxopterygium*.

En 1880, O. PRIMKE (1) signale, d'après les communications de HIERONYMUS, Professeur à l'Université de Cordoba, qu'il existe trois *Quebrachos* différents en République Argentine ; le premier, le *Quebracho blanco* (*Aspidosperma Quebracho-blanco*) croît dans la province de Catamarca et est utilisé par les indigènes contre la malaria et contre l'asthme ; le second, le *Quebracho colorado* (*Loxopterygium Lorentzii* GRISEBACH), croît surtout dans la province de Corrientes et est employé comme écorce à tannin ; enfin, le troisième, le *Quebracho flojo* (*Iodina rhombifolia* HOOKER et ARNOTT, de la famille des Ilicacées) est souvent confondu avec le *Quebracho colorado* et sert, comme lui, d'écorce tannante. De plus, on confond encore le *Quebracho colorado* avec une Légumineuse, le *Machaerium fertile* GRISEBACH, qui est cependant connue des indigènes sous le nom de *Tipa*, mais qui, comme le *Quebracho colorado*, est utilisée comme écorce tannante. PRIMKE signale, en outre, que HIERONYMUS lui a adressé une petite quantité de vrai *Quebracho blanco*, avec les écorces duquel il a préparé une teinture au 1/5° qui ressemble beaucoup à celle de Quinquina, mais qui, par contre, diffère beaucoup d'une prétendue teinture de *Quebracho* que lui a procurée une pharmacie berlinoise, ce qui tend à démontrer que, dès cette époque, les préparations commerciales de *Quebracho* ne provenaient pas du véritable *Aspidosperma Quebracho-blanco*.

Enfin, toujours en 1880, Adolph HANSEN (2), Assistant à l'Institut botanique d'Erlangen, consacre, à l'étude botanique et pharmacognosique du *Quebracho*, une importante étude comprenant 25 pages de texte et 3 belles planches.

Ayant pu voir, dans l'herbier de Göttingen, quelques rameaux fleuris d'*Aspidosperma Quebracho-blanco*, il donne les dessins d'une branche fleurie et des fleurs, dessins très

(1) O. PRIMKE. — Ueber *Quebracho*. *Pharm. Zeitg.*, 1880, p. 64 et suiv.

(2) Ad. HANSEN. — Die *Quebracho-Rinde*, Berlin, 1880.

rudimentaires, mais qui permettent cependant une identification botanique certaine.

En outre, HANSEN fait une étude anatomique intéressante de l'écorce de *Quebracho blanco* et déclare que les fausses écorces de *Quebracho* qui lui ont été soumises, provenaient, l'une du *Croton Pseudochina* SCHLECHTENDAL, Euphorbiacée du Mexique connue en droguerie sous le nom d'Ecorce de Copalchi, l'autre, d'une plante inconnue. La falsification par ces écorces est toutefois très facilement reconnaissable.

Ayant eu la chance de recevoir, de la République Argentine, en même temps qu'une vingtaine de kilos d'écorce de *Quebracho blanco*, une branche fleurie et quelques graines d'*Aspidosperma Quebracho-blanco* SCHLECHTENDAL, nous avons pu faire une étude botanique détaillée de cette intéressante Apocynacée et donner, en même temps qu'une photographie du rameau florifère, quelques dessins des divers organes floraux. (Pl. 1 et 2).

Les feuilles, assez régulièrement espacées, sont verticillées par trois. Elles ont un très bref pétiole et ne sont ni stipulées ni appendiculées ; le limbe est coriace, plan, entier, symétrique, ovale, terminé au sommet par une pointe aiguë et coriace, véritable petite épine extrêmement piquante. Les deux faces sont glabres et lisses et laissent difficilement apercevoir la nervation, qui est pennée.

Les inflorescences, qui sont à la fois axillaires et terminales, sont composées de petites cymes pluripares dont les fleurs, peu nombreuses, sont pédicellées. Les pédicelles grêles et assez brefs sont couverts de poils simples et lisses.

Le calice est composé de cinq sépales soudés à leur base et recouverts extérieurement de très nombreux petits poils simples et lisses ; ces sépales, de forme à peu près triangulaire, sont obtus à leur sommet ; leur largeur est à peu près égale à leur longueur.

La corolle, glabre, est formée d'un tube à peu près cylindrique dont la longueur est approximativement égale

à celle des pétales ; les dits pétales, au nombre de 5, sont étalés, de même forme et de même dimension, symétriques, de forme étroitement triangulaire, plus hauts que larges, pointus à leur sommet ; leur préfloraison est tordue.

Les étamines, alternipétales, sont au nombre de cinq ; elles sont insérées vers le milieu du tube de la corolle et sont supportées par des filets plans très brefs ; les anthères, cordées, plus hautes que larges, échancrées à la base et pointues au sommet, sont introrses et ont une déhiscence longitudinale.

L'ovaire est formé de deux carpelles libres dès la base et pluriovulaires. Ils portent, au sommet, des styles soudés sur la plus grande partie de leur longueur, de telle sorte qu'on pourrait croire qu'il n'existe qu'un seul style. A leur sommet, ces styles sont renflés en stigmates en forme de massue qui, eux aussi, sont étroitement et intimement soudés.

Le fruit, très grand pour la plante, est un unique follicule ovale, qui se compose de deux valves à peu près semblables s'ouvrant par une fente ventrale. Les placentas sont disposés tout le long de cette face ventrale et portent un grand nombre de funicules très allongés.

Les graines, nombreuses dans chaque follicule, sont elliptiques. Au centre, on observe un embryon formé de deux grands cotylédons plans en forme de cœur qui portent, dans leur échancrure, inférieure, une petite radicule cylindrique. Tout autour de l'embryon, les téguments forment une grande aile, très développée, transparente et radiée. Le funicule, très long et grêle, s'insère au centre de la graine qui est donc peltée.

Nous devons encore noter que HASSLER décrit une sous-espèce particulière de l'*Aspidosperma Quebracho-blanco*, la sous-espèce *brevifolium*, qui, d'après lui, s'en distinguerait beaucoup et présenterait les caractères suivants :

Arbre haut de 8 à 10 m. Rameaux cylindriques, couverts d'une écorce à lenticelles d'une couleur jaune cendré et d'une épaisseur de 3 à 6 mm. ; ces rameaux se renouvellent

chaque année et sont semblables aux rameaux principaux ; les rameaux de l'année brefs, longs seulement de 5 à 40 mm. portent souvent une unique paire ou un seul verticille de feuilles, les rameaux les plus longs sont pourvus de 5 à 6 entrenœuds ; tous les rameaux sont triangulaires à angles arrondis et sont marqués longitudinalement de plis rugueux ; les entrenœuds sont longs de 4 à 5, parfois de 3 à 8 mm. Feuilles des entrenœuds supérieurs toujours verticillées par 3, des entrenœuds inférieurs le plus souvent opposées, bien que parfois elles soient, elles aussi, verticillées par 3 ; toutes les feuilles sont subsessiles, avec un pétiole long de 0,5 à 0,75 mm., et un limbe ovale ou ovale-oblong, rarement ovale-lancéolé, 20 à 25 mm., parfois de 15 à 30 mm. de longueur, de 9 à 11 parfois de 7 à 15 mm. de largeur ; à sa base, le limbe est arrondi ou plus rarement légèrement arrondi-atténué ; au sommet, il est obtusément arrondi ou plus rarement subaigu, mais toujours prolongé brusquement en un petit mucron bref long de 1/2 à 3/4 de mm., ce limbe est assez coriace, bien que beaucoup plus tenu que celui du véritable *Aspidosperma Quebracho-blanco* SCHLECHTENDAL ; il est très glabre, vert en dessus, opaque en dessous ; ses bords ondulés qui ont une couleur différente de celle du limbe, ne font point saillie sur la face supérieure de la feuille mais sur sa face inférieure, saillent très nettement ; la nervure médiane et les nervures secondaires sont saillantes en dessus et en dessous ; les nervures primaires, au nombre de 6-8 de chaque côté, sont parallèles aux nervures secondaires qui sont moins saillantes. Fleurs non vues. Follicules murs, ovés, légèrement obliques, aplatis légèrement mucronulés au sommet, contractés à leur base brièvement stipulée, longs de 45 à 50 mm., larges de 32 à 38 mm. à épicarpe glabre rugueux ponctué, à mésocarpe à peine épais de 0,75 mm., crustacé ; graines, au nombre de 12-14, rarement de 10 à 14, ovées, largement ailées, longues de 40 rarement de 32 à 42 mm., larges de 18 rarement de 15 à 19 mm., avec un embryon central de 13 à 15 mm. de diamètre.

Cette sous-espèce, qui provient du Paraguay où HASSLER lui-même l'a récoltée près de Concepción, diffère de l'*Aspidosperma Quebracho-blanco* type, non seulement par ses feuilles beaucoup plus larges proportionnellement, mais encore, par ses follicules de moitié plus petits et *non ligneux*.

III. — LES ÉCORCES DE QUEBRACHO

L'étude pharmacographique des écorces de Quebracho a été faite — comme nous l'avons dit plus haut — par HANSEN. Depuis elle a été reprise par SCHAEER (1), GARCIN (2), PLANCHON (3) et on en trouve l'écho dans la plupart des traités de pharmacographie, en particulier dans ceux de PLANCHON et COLLIN (4), MOELLER (5), KARSTEN et BENECKE (6), et bien entendu TSCHIRCH (7).

Les écorces, que nous avons reçues de la République Argentine nous ont permis de reprendre cette étude. On trouvera donc ici quelques photographies et dessins histologiques qui permettront à l'avenir une identification certaine des écorces de Quebracho blanco vrai.

Les écorces se présentent en fragments cintrés ou plus rarement aplatis, à contours irréguliers, de 7 à 15 et même 20 cm. de longueur sur 5 à 7 cm. de largeur et 2 à 4 cm. d'épaisseur.

Caractères extérieurs.

La *face externe* est très rugueuse et très profondément crevassée tant dans le sens longitudinal que dans le sens

(1) SCHAEER. — Sur l'écorce de Quebracho. *Arch. d. Pharm.*, 1881, 218, p. 81 et suiv.

(2) A.-G. GARCIN. — Recherches sur les Apocynées, Lyon, 1889.

(3) L. PLANCHON. — Produits fournis à la matière médicale par la famille des Apocynées. *Thèse agrég. pharm.*, 1894, p. 157-169.

(4) G. PLANCHON et E. COLLIN. — *Les drogues simples d'origine végétale*, Paris, 1895, I, p. 729-731.

(5) J. MOELLER. — *Lehrbuch d. Pharmakognosie*, 2^e éd., Vienne, 1906, p. 304-305.

(6) G. KARSTEN et W. BENECKE. — *Lehrbuch d. Pharmakognosie*, 3^e éd., Iéna, 1920, p. 150.

(7) A. TSCHIRCH. — *Handbuch der Pharmakognosie*, Leipzig, 3, p. 105.

transversal. Elle est colorée en brun rouge sale dans les parties saillantes, en gris noirâtre dans les crevasses. (Pl. 3).

La *face interne* d'une couleur jaune chamois ou rosée, en tous cas beaucoup moins sombre que la face externe, est striée dans le sens longitudinal. (Pl. 4).

Une *section transversale* de l'écorce (Pl. 5) montre à l'œil nu deux couches bien différentes :

La *couche externe*, constituée par un véritable rhytidome, est plus développée que la couche interne ; elle a une couleur brune et est parsemée de petits grains blanchâtres très abondants et disposés de façon irrégulière.

La *couche interne* a une couleur d'un jaune plus clair que la couche externe et est, comme cette dernière, parsemée de petits grains blanchâtres. Mais comme ici la couleur des grains tranche peu sur celle du tissu dans lequel ils sont inclus, ils sont bien moins apparents que dans la couche externe.

Caractères histologiques.

La *couche externe* qui, nous venons de le dire, constitue un véritable rhytidome, est formée d'un tissu parenchymateux traversé par de larges bandes de liège et par quelques laticifères sans cloisons (Pl. 6). Dans ce tissu parenchymateux, on trouve :

1° Des fibres isolées ; 2° des fibres incluses dans des îlots scléreux. Ces îlots sont essentiellement formés de cellules scléreuses, très peu allongées dans le sens longitudinal ; leurs parois sont très fortement épaissies et nettement stratifiées ; leur lumen est très étroit. Ces îlots scléreux englobent deux ou trois fibres.

Les fibres, aussi bien celles qui sont isolées que celles qui sont incluses dans les îlots scléreux, sont peu allongées longitudinalement ; elles se terminent en pointe à leurs deux extrémités. Leur coupe transversale, à peu près circulaire, présente des zones concentriques très nettes, des canalicules et un lumen très réduits. En outre, on constate sur la coupe

transversale que ces fibres sont entourées de 6 à 14 petites cellules formant une seule assise autour de la fibre et contenant chacune un volumineux rhomboédre d'oxalate de calcium. La coupe longitudinale montre que chaque fibre est ainsi entourée, d'une extrémité à l'autre, d'une véritable « tunique » de cellules cristallifères. (Pl. 7).

La *couche interne* diffère peu de la couche externe. Toutefois, on y trouve beaucoup plus de fibres isolées et beaucoup moins d'îlots scléreux. En outre, le tissu parenchymateux, qui la constitue principalement, est presque incolore. Enfin on n'y trouve pas de suber. (Pl. 6 *bis*).

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE

I. — HISTORIQUE

De la République Argentine où il résidait, SCHICKENDANZ envoya en 1878 au Laboratoire du Prof. A. BAEYER à Erlangen plusieurs drogues végétales et notamment des écorces d'*Aspidosperma Quebracho-blanco*. D'après SCHICKENDANZ, cet *Aspidosperma* serait un arbre assez commun dans la province de Santiago et dans la vallée où est située la ville de Catamarca ; par contre, sur la rive de l'Ambato où il résidait, SCHICKENDANZ n'aurait trouvé qu'un groupe d'*Aspidosperma* croissant à l'issue de Quebrada del Molle, à environ 4 lieues à l'Est de Pilciao. SCHICKENDANZ ajoutait que les médecins de Tucuman emploient cette écorce comme un succédané de l'écorce de Quinquina car, comme cette dernière, elle serait antithermique.

Le Prof^r BAEYER ayant confié l'étude de cette écorce au chimiste G. FRAUDE, celui-ci parvint (1) à en extraire, par une méthode que nous étudierons plus loin, un nouvel alcaloïde cristallisé auquel il donna le nom d'aspidospermine et pour lequel il hésita entre deux formules :



L'année suivante, FRAUDE (2) après de nouvelles combustions réussit à fixer définitivement la formule de l'aspidospermine : $\text{C}^{22} \text{H}^{30} \text{N}^2 \text{O}^2$. En même temps, il indiqua une

(1) G. FRAUDE. — Au sujet de l'aspidospermine alcaloïde de l'écorce de Quebracho. *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, 1878, 11, p. 2189-2191.

(2) G. FRAUDE. — Au sujet de l'Aspidospermine. *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, 1879, 12, p. 1560-1563.

réaction colorée extrêmement intéressante parce qu'elle permet de déceler la pureté de l'alcaloïde extrait de l'écorce d'*Aspidosperma Quebracho-blanc* : si on traite cet alcaloïde par l'acide sulfurique et le peroxyde de plomb, on obtient une coloration rouge cerise si l'aspidospermine est pure, violette, dans le cas contraire. FRAUDE émit l'hypothèse que cette coloration violette est due probablement à un second alcaloïde voisin de la strychnine qui — comme on le sait — donne aussi cette réaction colorée.

Ce second alcaloïde de l'*Aspidosperma Quebracho-blanc* devait être isolé par un autre chimiste allemand, O. HESSE. Ce dernier parvint en effet en 1880 (1) à isoler de l'*Aspidosperma Quebracho-blanc* un nouvel alcaloïde qu'il désigna sous le nom de québrachine et pour lequel il proposa la formule $C^{24} H^{26} N^2 O^3$. Avec l'acide sulfurique et le peroxyde de plomb, cet alcaloïde donne une coloration bleue. De plus, contrairement à l'aspidospermine, il forme des sels admirablement cristallisés, notamment un chlorhydrate et un sulfate.

Deux ans plus tard, O. HESSE publia (2) sur les alcaloïdes de l'*Aspidosperma Quebracho-blanc* un important mémoire dont voici le résumé. L'*Aspidosperma Quebracho-blanc* contient 6 alcaloïdes qui sont, dit-il, « combinés à des acides, principalement à de l'acide tannique ». Ces alcaloïdes, qui se trouvent dans les écorces en quantité variant de 0,3 % à 1,4 %, ont été extraits par la méthode que nous étudierons plus loin. Ce sont : l'aspidospermine ; l'aspidospermatine et l'aspidosamine qui sont cristallisées mais donnent des sels amorphes ; l'hypoquébrachine qui est amorphe et donne des sels amorphes ; la québrachine qui est cristallisée et donne des sels cristallisés, enfin la québrachamine qui est cristallisée, mais dont les sels sont inconnus.

En 1914, FOURNEAU et HAROLD J. PAGE (3), après avoir

(1) O. HESSE. — Contribution à la connaissance de l'écorce d'*Aspidosperma Quebracho*. *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, 1880, **13**, p. 2308-2309.

(2) O. HESSE. — Etude sur les Québrachos de l'Argentine. *Liebig's Annalen der Chemie*, 1882, **241**, p. 249 et sq.

(3) E. FOURNEAU et H. J. PAGE. — Sur l'identité entre la yohimbine et la québrachine. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1914, **21**, p. 7-16.

comparé d'une part la yohimbine extraite par eux de l'écorce de *Corynanthe Yohimbe* SCHIMMANN, d'autre part une quebrachine commerciale vendue par la maison MERCK, concluent à l'identité de ces deux alcaloïdes qui posséderaient la même formule :



La même année EWINS fait une étude chimique de l'*Aspidosperma Quebracho-blanco* (1). Il constate tout d'abord que la méthode qu'a proposée HESSE pour la séparation des différents alcaloïdes du Quebracho, ne lui a donné aucun résultat. Par contre, par la méthode de FRAUDE à peine modifiée (substitution de l'acide acétique à l'acide sulfurique et de l'ammoniaque au carbonate de soude), il put isoler une quantité appréciable d'aspidospermine. La séparation des autres alcaloïdes lui parut très difficile et c'est à grand peine qu'il put, par recristallisation des tartrates, isoler, d'une part, une très petite quantité d'un alcaloïde qui lui parut être de la yohimbine, d'autre part deux alcaloïdes cristallisés qu'il considéra comme nouveaux mais qu'il ne put étudier. En outre, il réussit, en traitant l'aspidospermine par l'acide iodhydrique, à obtenir une base nouvelle l'aspidosine $\text{C}^{49} \text{H}^{26} \text{N}^2 \text{O}$, Enfin, en traitant l'aspidospermine par l'acide chlorhydrique dilué, à la température de l'ébullition, il obtint une seconde base nouvelle, la déacétylaspidospermine $\text{C}^{20} \text{H}^{28} \text{N}^2 \text{O}$ qu'il suffit d'acétyle pour retrouver l'aspidospermine.

Tout récemment, Mlle FIELD (2) a étudié chimiquement la québrachamine commerciale, qu'elle n'a pas pu cependant isoler de l'écorce de Quebracho. La québrachamine aurait pour formule $\text{C}^{49} \text{H}^{26} \text{N}^2$ et serait donc un des rares alcaloïdes cristallisés ne renfermant pas d'oxygène. Cet alcaloïde donnerait des sels cristallisés, notamment un sulfate, un oxalate et un picrate.

(1) A. J. EWINS. — Les alcaloïdes de l'écorce de Quebracho; *Journ. of the chemic. Society*, 1914, 405, p. 2738-2748.

(2) Ellen FIELD. — Québrachamine. *Journal of the chemic. Society*, 1926, p. 1444 et sq.

Notons enfin que, d'après PECKOLT (1), on trouve également de l'aspidospermine dans d'autres espèces d'*Aspidosperma* en particulier dans l'*Aspidosperma Peroba* Fr. ALLEMAO, l'*Aspidosperma polyneuron* MULL. ARG., et l'*Aspidosperma sessiliflorum* Fr. ALLEMAO.

En outre, dans un travail récent dont DHERS (2) a donné dans le *Bulletin des Sciences pharmacologiques* un excellent résumé, ROTHLIN (3) a affirmé avoir trouvé dans l'écorce d'*Aspidosperma Peroba* Fr. ALLEM., non seulement de l'aspidospermine, mais encore de la québrachine, de la québrachamine, de l'hypoquébrachine, de l'aspidospermatine et de l'aspidosamine. Si on veut bien considérer que, tant au point de vue des caractères macroscopiques que des caractères histologiques, l'*Aspidosperma Peroba* est extrêmement voisin de l'*A. Quebracho-blanco*, il est permis de se demander si le commerce de la droguerie n'a pas souvent confondu ces deux écorces.

D'après ROTHLIN, l'*A. Peroba* contiendrait en outre de nombreux alcaloïdes nouveaux, mais il n'a pu en isoler que deux, dont d'ailleurs il n'a indiqué ni les constantes physico-chimiques ni les réactions colorées : l'un, l'*aspidospermanine*, serait volatil, le second l'*aspidospermicine* serait fluorescent et soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther. ROTHLIN se croit autorisé à affirmer que l'*A. Peroba* doit ses propriétés fébrifuges à l'aspidospermicine qui, par sa fluorescence, se rapprocherait de la quinine dont il aurait les propriétés antithermiques.

(1) Th. PECKOLT. — Remèdes et plantes utiles du Brésil. *Berichte d. deutsch. pharmaceut. Gesellschaft*, 1909, 19, p. 548 et sq.

(2) V. DHERS. — Etude des Aspidospermées. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1921, 28, p. 54-57.

(3) E. ROTHLIN. — Contribution à l'étude des *Aspidosperma*. *Trabajos del Instituto de Botanico y Farmacologia*, Buenos-Aires, 1918, n° 38.

II. — EXTRACTION DES ALCALOÏDES

1° EXTRACTION DES ALCALOÏDES DES ÉCORCES D'ASPIDOSPERMA QUEBRACHO-BLANCO

Un poids de 25 kgs d'écorce, nous avons tout d'abord soigné avec le plus grand soin chaque fragment d'écorce. Quelques échantillons furent prisés et examinés microscopiquement. On est sans la certitude de n'avoir affaire qu'à de vraies écorces d'*Aspidosperma Quebracho-Blanco*. En raison de la lenteur et du poids des écorces d'*Aspidosperma Quebracho-Blanco* — nous qui, d'après Hesse, nous sommes de 1825 à 1845 — et de — suivant d'ailleurs la méthode recommandée par Hesse lui-même — préparé d'avance un extrait alcoolique de ces écorces. Dans ce but, les dites écorces, préalablement fragmentées grossièrement, furent traitées à chaud par de l'alcool éthylique à 90°. L'alcool fut ensuite évaporé au Bain Marie sous le vide de la trompe. On obtint ainsi 1 kg. 250 d'extrait mou de coloration brun rouge.

Cet extrait fut divisé en deux portions qui furent soumises chacune à un traitement particulier.

Traitement 1. — Nous avons d'abord employé le procédé préconisé par Fournier pour la préparation de l'aspidospermine. 100 grammes d'extrait furent traités par 3 litres d'acide sulfurique dilué à 2 p. 100. Cet extrait, après filtration sur toile de verre, étant traité jusqu'à cessation de précipité par une solution saturée d'acétate de plomb on obtient ainsi un très abondamment précipité qui, après décantation, fut filtré sur papier. Dans ce filtrat, on fait passer pendant 90 minutes un courant d'hydrogène sulfuré afin de précipiter l'excès de plomb à l'état de sulfure de plomb insoluble. Le liquide acide filtré sur papier — opération fort longue — donne un filtrat incolore dans lequel on ajoute une solution saturée de carbonate de soude jusqu'à réaction très nettement alcaline au tournesol. Le précipité floconneux est essoré à la trompe, desséché dans le vide à la température

du laboratoire, enfin extrait, dans un ballon pourvu d'un réfrigérant à reflux, par de l'alcool absolu. Après deux heures, on filtre sur papier et, pendant quatre heures, on chauffe le filtrat avec du noir animal; cela dans le même ballon avec réfrigérant à reflux que tout à l'heure. On essore à la trompe, puis le filtrat est évaporé au bain-marie jusqu'à ce qu'on ait évaporé la plus grande partie du solvant. On ajoute alors un volume égal d'eau distillée bouillante et on abandonne à l'évaporation lente. Après quatre ou cinq jours on obtient des aggrégats cristallins de couleur noirâtre. Ces aggrégats cristallins sont recueillis puis séchés dans le vide à la température du laboratoire; ils sont ensuite chauffés de nouveau avec du noir animal dans une petite quantité d'alcool absolu. On essore à la trompe et le filtrat additionné d'eau distillée bouillante est abandonné à l'évaporation lente. Après trois recristallisations, on obtient l'aspidospermine en beaux cristaux jaunâtres. De quatre cents grammes d'extrait, représentant environ 7 kilos d'écorce, nous n'avons pu isoler que 5 gr. 76 d'aspidospermine cristallisée.

Les liqueurs-mères, au sein desquelles se sont effectuées les cristallisations successives, sont évaporées dans le vide au bain-marie, puis extraites par de l'acide sulfurique dilué à 2 %. Le liquide acide obtenu est filtré sur papier, et le filtrat traité par une solution saturée de carbonate de soude. Le précipité, essoré à la trompe, est desséché dans le vide à la température du laboratoire, puis soumis à de nombreux essais de cristallisation: alcool absolu, alcool absolu additionné de volume égal d'eau distillée bouillante, chloroforme, éther. On n'obtient, par ces quatre méthodes, qu'une poudre jaunâtre amorphe représentant les alcaloïdes non cristallisés du *Quebracho*, alcaloïdes que, comme l'avait déjà signalé EWINS (voir plus haut), on ne peut parvenir à séparer.

TRAITEMENT II. — 800 grammes d'extrait furent ensuite traités suivant la méthode avec laquelle HESSE put isoler les 6 alcaloïdes de l'*Aspidosperma Quebracho-blanco*: aspidos-

spermine, aspidospermatine, aspidosamine, hypoquébrachine, québrachine et québrachamine.

Les 800 grammes d'extrait, préparé comme il est dit ci-dessus, sont traités, en présence de 5 litres d'éther, par 800 grammes de lessive de soude. On agite longtemps et à de nombreuses reprises, puis, au bout de 6 heures, on abandonne à la décantation et on sépare l'éther dans une ampoule à décantation. Cet éther est ensuite introduit peu à peu dans un ballon chauffé au bain-marie par une résistance électrique, ballon fermé par un bouchon percé de deux ouvertures ; l'une laisse passer un tube de verre qui communique avec un réfrigérant relié à une fiole conique dont la tubulure va à une trompe à eau ; l'autre laisse passer le tube d'un entonnoir à robinet, par lequel on verse peu à peu l'éther dans le ballon. Quand tout l'éther est distillé, on obtient un sirop épais, rouge brun, qui est alors traité au bain-marie par de l'acide sulfurique dilué à 2 %. La solution acide ainsi obtenue est filtrée et le filtrat alcalinisé nettement par la lessive de soude. Il se précipite d'abondants flocons jaunâtres qui sont essorés à la trompe puis lavés à l'eau distillée jusqu'à ce que l'eau de lavage ne fasse plus virer la solution alcoolique de phénolphthaléine. Les alcaloïdes totaux sont alors séchés à l'étuve dans une capsule de porcelaine. On obtient ainsi une masse noirâtre brillante qui au refroidissement a la consistance d'un extrait mou. De cette masse, quelques décigrammes sont prélevés pour l'étude physiologique (voir plus loin) ; le reste est dissous à chaud dans une petite quantité d'alcool à 95°, puis abandonné au refroidissement. D'après HESSE, il doit se former dans ces conditions des cristaux de québrachine et d'aspidospermine, mais, bien qu'ayant attendu un mois, nous n'avons pu observer aucune cristallisation. L'alcool fut alors évaporé au bain marie et le résidu extrait à chaud par l'acide sulfurique dilué à 1 %. La liqueur acide ainsi obtenue fut filtrée puis reprécipitée par la lessive de soude au quart. Le précipité essoré fut lavé jusqu'à disparition de la réaction

alcaline de l'eau de lavage puis séché à l'étuve. On obtint ainsi la même masse brune de consistance molle que précédemment. Cette masse fut dissoute à chaud dans l'alcool à 95° auquel on ajouta une quantité égale d'eau bouillante. Au refroidissement, on obtint un précipité jaunâtre dans lequel on apercevait quelques aiguilles cristallines brunâtres très difficiles à séparer du précipité dans lequel elles étaient incluses. Cependant, en les isolant de la gangue qui les contenait et en les recristallisant dans l'alcool, nous avons pu obtenir quelques cristaux presque incolores dont le point de fusion et les réactions colorées étaient bien celles de l'aspidospermine ; par contre aucune n'a pu être identifiée avec la québrachine ce qui confirme d'ailleurs les recherches effectuées sur ce point par SPIEGEL (1).

Quant à la masse amorphe, dans laquelle se trouvaient incluses ces quelques aiguilles d'aspidospermine, elle fut séchée à l'étuve et soumise à différents essais de cristallisation. On ne put obtenir autre chose qu'une masse brun noir sans aucune trace de cristaux. Dans l'espoir de séparer de cette masse les différents alcaloïdes signalés par HESSE, nous avons employé la méthode de séparation préconisée par ce chimiste.

La masse brunâtre obtenue ci-dessus est desséchée à l'étuve, puis dissoute dans l'acide acétique dilué. La solution acétique ainsi obtenue est filtrée, et le filtrat traité par le bicarbonate de soude ; on obtient ainsi un précipité insignifiant. On filtre de nouveau et le filtrat est traité par l'ammoniaque jusqu'à cessation de précipitation. Ce précipité, assez peu abondant, est recueilli par filtration et dissous dans l'acide acétique puis reprécipité de la solution acétique par l'ammoniaque.

Le précipité noirâtre et floconneux obtenu ne devint pas cristallin. Le point de fusion en était de 103°. Traité par le Réactif de FRÖNDE (acide sulfo-molybdique) ce précipité donne une coloration bleuâtre. Le précipité ainsi obtenu cor-

(1) SPIEGEL. — Yohimbine et Québrachine. *Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft*, 1915, 48, p. 2084-2087.

respond donc assez exactement aux caractères attribués par HESSE à son aspidosamine, mais la quantité obtenue ne pouvait permettre d'en faire l'étude.

Quant au liquide clair obtenu dans la filtration ci-dessus, il est sursaturé par la lessive de soude, puis épuisé par l'éther. Le liquide éthéré évaporé au bain-marie laisse, dans le ballon où s'est faite cette évaporation, un épais vernis brun noir qu'on fait bouillir avec de la ligroïne. La solution dans la ligroïne est abandonnée à l'évaporation lente mais, contrairement à ce qu'avait noté HESSE, on n'obtient pas trace de cristaux d'aspidospermatine. On n'a que des masses amorphes qui se séparent peu à peu. Ces masses amorphes fondent à 85° et se dissolvent facilement dans l'acide chlorhydrique dilué d'où on peut les précipiter à nouveau par la lessive de soude. Elles donnent avec le Réactif de FRÖHDE une belle coloration violette; elles correspondent donc à l'hypoquébrachine de HESSE. Comme ce chimiste, c'est vainement que nous avons tenté de faire cristalliser cet alcaloïde ou d'en obtenir des sels cristallins. Ajoutons que l'hypoquébrachine se dissout facilement dans l'alcool mais donne une solution beaucoup trop foncée pour qu'on puisse étudier son influence sur la lumière polarisée même avec le tube de 10 cm. du polarimètre.

Ainsi donc, par la méthode de FRAUDE, nous n'avons pu isoler de l'écorce de Québracho qu'un unique alcaloïde, l'*aspidospermine*. Avec la méthode de HESSE, nous avons pu en isoler, non seulement l'*aspidospermine*, mais encore l'*aspidosamine* et l'*hypoquébrachine*. Par contre, il nous a été impossible de retrouver dans l'écorce de l'*Aspidosperma Québracho-blanc* les trois autres alcaloïdes isolés par HESSE : la *québrachine*, la *québrachamine* et l'*aspidospermatine*. Il convient d'ailleurs de noter que HESSE a bien pris soin de faire remarquer qu'il n'avait pu constater l'existence de ces 6 alcaloïdes que dans une seule écorce de Québracho ; dans la plupart des échantillons qu'il lui avait été possible d'étudier, il n'avait trouvé que quelques-uns de ces alcaloïdes.

2° EXTRACTION DES ALCALOÏDES DE L'EXTRAIT FLUIDE DE QUEBRACHO DE LA PHARMACOPÉE AMÉRICAINE

Ayant pu nous procurer 2 litres d'extrait fluide de Quebracho de la Pharmacopée américaine, nous les avons évaporés au bain-marie. Le résidu de couleur brun rougeâtre fut traité par 100 gr. de lessive de soude en présence de 1.500 cc. d'éther. On laissa en contact pendant 24 h. en agitant aussi fréquemment qu'il fut possible. Puis on décanta et on sépara l'éther dans une ampoule à décantation. La liqueur éthérée ainsi obtenue fut distillée au bain-marie et le résidu repris à chaud par de l'acide sulfurique dilué à 2 %. La solution sulfurique fut filtrée après refroidissement et le filtrat alcalinisé par la lessive de soude. Un abondant précipité floconneux de couleur blanchâtre se forma aussitôt; on l'essora à la trompe et on le lava à plusieurs reprises avec de l'eau distillée. On le dessécha à l'étuve vers 80° et on se trouva alors en présence d'un vernis noirâtre très brillant de consistance ferme qui fut dissous dans une petite quantité d'alcool à 95° bouillant. Après addition d'un volume égal d'eau bouillante on abandonna au refroidissement. Après 48 heures, on obtint un abondant précipité microcristallin noyé dans une masse brunâtre dont on put la séparer par essorage et lavage à l'alcool à 95° froid. Ces cristaux fondaient à 206-208°, avaient en solution alcoolique un pouvoir rotatoire de +99° et devaient par conséquent être considérés comme de l'aspidospermine vraie. On ne put trouver trace de québrachine.

III. — ÉTUDE PARTICULIÈRE DE L'ASPIDOSPERMINE ET DE LA QUÉBRACHINE

1^o L'ASPIDOSPERMINE

Tant par notre premier traitement que par notre seconde extraction, nous avons pu obtenir 6 gr. 20 d'*aspidospermine* avec lesquels nous avons pu faire une étude chimique sommaire de cet intéressant alcaloïde.

L'*aspidospermine*, recristallisée plusieurs fois dans l'alcool, se présente en petites aiguilles jaunâtres dont le point de fusion est de 207°.

L'*aspidospermine* est presque insoluble dans l'eau, mais très facilement soluble dans l'alcool et le chloroforme, un peu moins facilement soluble dans l'éther.

Le pouvoir rotatoire de l'*aspidospermine* est de +88°₂ dans le chloroforme et de +99°₈ en solution alcoolique.

L'*aspidospermine* donne avec l'acide perchlorique une coloration magnifique et très caractéristique. Pour l'obtenir, on dépose dans un verre de montre une petite quantité de l'alcaloïde sur lequel on verse quelques gouttes d'acide perchlorique. On chauffe lentement, mais fortement, sur une plaque d'amianté et peu à peu on voit tout le liquide prendre une fort belle coloration rouge-violacée.

Le Réactif de FRÖHDE et le Réactif de MANDELIN (acide sulfovanadique) ne donnent aucune coloration avec l'*aspidospermine*.

La formule de l'*aspidospermine* proposée par FRAUDE et par HESSE est : $C^{22} H^{30} N^2 O^2$ qui exige :

C	74.5	pour 100.
H	8.4	—
N	8.0	—

Or, une analyse faite en tube ouvert nous a donné :

C	74.4	pour 100.
H	8.3	—
N	8.2	—

La formule de FRAUDE et de HESSE peut donc être tenue pour exacte.

SELS DE L'ASPIDOSPERMINE. — Nous avons préparé quelques sels d'aspidospermine mais, malgré tous nos efforts, nous n'avons pu les obtenir qu'à l'état amorphe. Nous avons également constaté que l'aspidospermine est une base faible qu'on peut extraire de ses sels par simple traitement au chloroforme.

Chlorhydrate d'aspidospermine. — On traite une solution alcoolique contenant 0 gr. 885 soit $1/400^e$ de molécule (le poids moléculaire de l'aspidospermine est de 354) d'aspidospermine par une solution alcoolique d'acide chlorhydrique correspondant elle aussi à $1/400^e$ de molécule de gaz chlorhydrique. Puis on évapore au bain-marie. Le résidu de l'évaporation est un vernis rosé se dissolvant facilement dans l'eau.

Sulfate neutre d'aspidospermine. — Le sulfate neutre d'aspidospermine est facilement obtenu en dissolvant 0 gr. 885 soit $1/400^e$ de molécule d'aspidospermine dans l'alcool et en y ajoutant une solution alcoolique contenant $1/800^e$ de molécule d'acide sulfurique. On évapore au bain-marie comme pour le chlorhydrate et on obtient un enduit brillant très soluble dans l'eau.

2° PRODUITS DE DÉCOMPOSITION DE L'ASPIDOSPERMINE

Aspidosine. — Suivant la méthode de EWINS, on chauffe, pendant deux heures, dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux 1 gramme d'aspidospermine avec 25 cc. d'acide iodhydrique. Puis on fait disparaître l'excès d'acide iodhydrique par distillation sous le vide de la trompe à eau. Le résidu est dissous dans l'eau. Après filtration de la solution, on ajoute au filtrat la quantité d'ammoniaque nécessaire pour que la réaction de ce filtrat soit alcaline. On obtient

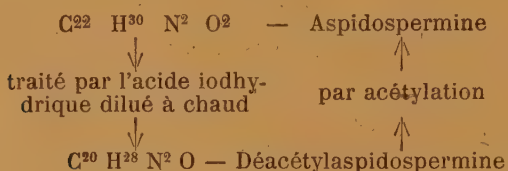
ainsi un précipité blanc, d'abord amorphe, puis cristallin. Ce précipité, recueilli par essorage à la trompe, est séché à l'étuve puis recristallisé dans l'alcool. On a ainsi des cristaux blancs insolubles dans l'eau et beaucoup plus solubles dans l'alcool que dans le chloroforme. Leur point d'ébullition est de 243° . Ces cristaux correspondent donc bien à l'aspidosine dont la formule établie par EWINS est $C^{19} H^{26} N^2 O$.

Déacétylaspidospermine. — Nous avons réussi aussi à préparer ce corps en employant la technique préconisée par EWINS. On introduit, dans un tube scellé, 2 grammes d'aspidospermine et 10 cc. d'une solution aqueuse à 10 % d'acide chlorhydrique. Après chauffage dans l'eau bouillante pendant 3 heures, on brise l'extrémité du tube et on recueille le liquide qu'il contenait. En ajoutant lentement de la lessive de soude à ce liquide, on obtient un précipité amorphe qui, après une heure de repos, est devenu cristallin. Recristallisée dans l'alcool, la déacétylaspidospermine se présente sous la forme de fines aiguilles dont le point de fusion est de 115° (EWINS avait trouvé $110-111^{\circ}$). Ces aiguilles sont presque insolubles dans l'eau, mais, par contre, se dissolvent facilement dans l'alcool éthylique, l'alcool méthylique, l'éther, le chloroforme et la benzine. Alors que EWINS avait trouvé un pouvoir rotatoire de $+2.8^{\circ}$ pour la solution à 2.5 % de cette substance dans l'alcool absolu, nous avons obtenu dans les mêmes conditions $+3^{\circ}$.

Afin de fixer les rapports de la déacétylaspidospermine et de l'aspidospermine, nous avons essayé d'acétyler la première de ces substances. Dans ce but, on fait bouillir, pendant quelques minutes, une solution de 0 gr. 40 de déacétylaspidospermine dans 2 cc. d'anhydride acétique additionné de 2 gouttes d'acide sulfurique. Après refroidissement et repos, on ajoute de l'eau distillée au liquide obtenu puis on l'alcalinise par de l'ammoniaque. Un précipité microcristallin se forme très rapidement. Après recristallisation dans l'alcool on constate qu'il fond à $207^{\circ}5$, qu'il est

presque insoluble dans l'eau, mais très facilement soluble dans l'alcool et le chloroforme, beaucoup moins facilement soluble dans l'éther. Son pouvoir rotatoire en solution chloroformique est de $+88^\circ$. Avec l'acide perchlorique à chaud, il donne une magnifique coloration rouge violet. On peut donc affirmer que cette substance est bien de l'aspidospermine.

Les rapports de l'aspidospermine et de la déacétylaspidospermine peuvent donc être fixés comme suit :



3° LA QUÉBRACHINE

Comme nous l'avons dit tout à l'heure, nous n'avons pu, par la méthode indiquée par HESSE, réussir à isoler de l'écorce de l'*Aspidosperma Quebracho-blanco* la moindre trace de québrachine. Par contre, nous avons réussi à nous procurer deux grammes de chlorhydrate de québrachine provenant de la maison SCHUCHARDT. C'est ce produit que nous avons étudié à la fois chimiquement et physiologiquement.

Ce chlorhydrate est dissous dans l'eau bouillante, puis précipité par une solution saturée de carbonate de soude. La base précipitée est essorée à la trompe, séchée dans le vide, puis dissoute dans l'alcool absolu dans lequel elle se cristallise en petites aiguilles blanches.

La québrachine ainsi obtenue fond à $-240-241^\circ$. Son pouvoir rotatoire dans l'alcool absolu est de $+58^\circ 1$. Elle se dissout très facilement dans l'alcool absolu, moins facilement dans le chloroforme, plus difficilement encore dans l'éther.

Elle donne les réactions colorées suivantes :

Avec le Réactif de FRÖHDE : coloration bleue intense.

Avec le Réactif de MANDELIN : coloration bleue.

Avec l'acide sulfurique et le sucre : coloration rouge cerise.

Nous avons préparé deux sels de québrachine, le chlorhydrate et le sulfate.

Le chlorhydrate est obtenu en dissolvant la base dans l'alcool absolu bouillant et en y ajoutant la quantité de solution alcoolique d'acidé chlorhydrique pour que le mélange ait une réaction acide au tournesol. On évapore au Bain-Marie jusqu'à réduction à environ la moitié du volume primitif et on abandonne au repos. Au bout d'une heure, on a de beaux cristaux de chlorhydrate de yohimbine. Ce sel fond à 301-302°, est peu soluble dans l'eau froide, beaucoup plus dans l'eau bouillante, presque insoluble dans l'alcool absolu.

Le sulfate est obtenu de la même façon que le chlorhydrate. Il fond à 280°, est assez soluble dans l'eau froide, très soluble dans l'eau bouillante, presque insoluble dans l'alcool absolu.

Si nous comparons ces caractères à ceux qui ont été reconnus par MM. FOURNEAU et PAGE à la québrachine MERCK, on constate leur parfaite concordance. Si on les compare en outre aux caractères de la yohimbine, on doit reconnaître qu'ils n'en diffèrent aucunement.

Nous concluons donc que, comme la québrachine MERCK, la québrachine SCHUCHARDT est identique à la yohimbine. SPIEGEL, qui a découvert et étudié la yohimbine, a d'ailleurs reconnu lui-même l'identité de la québrachine MERCK et de la yohimbine.

Quant à savoir s'il existe vraiment de la québrachine dans le véritable *Aspidosperma Quebracho-blanco*, nous sommes obligé de constater que, comme SPIEGEL, nous n'avons pu en trouver dans l'écorce de cette Apocynacée. Il convient d'ailleurs de ne pas oublier que HESSE lui-même

a reconnu qu'au point de vue du nombre des alcaloïdes qu'on en pouvait extraire, les écorces d'*Aspidosperma Quebracho-blanco* différaient considérablement les unes des autres : « C'est ainsi — écrit-il (1) — que l'écorce recueillie par SCHICKENDANZ près de Pilciao ne contenait pas moins de six alcaloïdes ; par contre, une écorce que s'est procurée récemment BUDINGEN de Francfort n'en contient que trois. J'ai pu remarquer à diverses reprises des différences analogues dans l'écorce de quebracho commerciale. »

Peut-être faut-il voir là l'explication de l'impossibilité dans laquelle nous nous sommes trouvé, de même que SPIEGEL, d'isoler la québrachine des écorces que nous avions à notre disposition.

(1) O. HESSE. — Etude des Quebracho de l'Argentine. *Liebig's Annalen der Chemie*, 1882, **241**, p. 252.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

I. — HISTORIQUE

C'est PENZOLDT (1) qui a étudié le premier l'action pharmacologique du Quebracho. Il fit usage d'une solution aqueuse de l'extrait alcoolique de cette Apocynacée, et constata que, chez des grenouilles, une dose correspondant à 100 mmgr. d'écorce est mortelle et provoque la paralysie respiratoire et le ralentissement du rythme cardiaque, bientôt suivi de l'arrêt complet du cœur. Chez le lapin et chez le chien, une dose correspondant à 2 grammes 500 d'écorce provoque la mort qui est précédée de paralysie motrice, de dyspnée, de convulsions et chute de la pression sanguine. Chez l'homme, l'extrait de Quebracho n'a pas donné d'hypothermie, mais par contre a amélioré les affections respiratoires (emphysème, bronchite, tuberculose pulmonaire, pleurésie, asthme) ; dans tous les cas on a observé une diminution très forte de la fréquence respiratoire. Il n'y a ni phénomènes toxiques ni action narcotique.

En 1881, GUTMANN (2) étudie des citrates d'aspidospermine de diverses provenances et constate que leur action physiologique est pratiquement identique. Chez la grenouille et chez le lapin, ces produits déterminent de la paré-

(1) FR. PENZOLDT. — Du Quebracho et de son heureux effet dans diverses formes de dyspnée. *Berliner klinische Wochenschrift*, 1879, 60, p. 268 et sq.

(2) GUTMANN. — Sur l'emploi et l'action de diverses préparations d'aspidospermine. *Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie*, 1881, 14, p. 451 et sq.

sie puis de la paralysie ; la respiration se ralentit puis s'arrête ; le cœur est lui aussi ralenti. La dose mortelle varie de 0.03 à 0.08 par kilo d'animal.

Deux années plus tard, MARAGLIANO (1) étudie l'action du Québracho sur l'homme. D'après lui, l'extrait alcoolique de Québracho, la québrachine et l'aspidospermine ralentissent la fréquence respiratoire, l'aspidospermine étant de beaucoup moins active que la québrachine et l'extrait. Ces produits ne sont actifs que quand l'accélération respiratoire du malade est due à des causes fonctionnelles. Ces substances diminuent la fréquence cardiaque mais n'ont presque pas d'action sur la pression sanguine. La dose utile est de 10 grammes d'extrait alcoolique par dose, de 0.05-0.10 de chlorhydrate (ou de sulfate) d'aspidospermine ou de québrachine par dose. Les doses fortes produisent des nausées et des vomissements.

En 1884 paraît l'important travail de HARNACK et HOFFMANN (2) sur l'action des divers alcaloïdes du Québracho, plus particulièrement de l'aspidospermine, de la québrachine et de l'aspidosamine pures de MERCK, accessoirement de l'hypoquébrachine et de la québrachamine commerciales. Chez la grenouille, la dose minima mortelle par kilo d'animal est de 169.5 mmgr. pour l'aspidospermine, de 60 mmgr. 6 pour la québrachine, de 100 mmgr. pour l'aspidosamine. Chez le lapin, en injection intraveineuse 5 mmgr. de québrachine entraînent la mort, tandis que 100 mmgr. d'aspidospermine sont parfaitement tolérés. Tant chez la grenouille que chez les animaux à sang chaud, les alcaloïdes du Québracho provoquent de la paralysie respiratoire. Toutefois, avec la québrachine et l'aspidospermine, cette paralysie respiratoire est précédée d'une phase d'excitabilité dans

(1) E. MARAGLIANO. — Communication thérapeutique sur le québracho, l'aspidospermine et la québrachine. *Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften*, 1883, 21, p. 771 et sq.

(2) E. HARNACK et H. HOFFMANN. — Sur l'action des alcaloïdes de l'Ecorce de Québracho. *Zeitschrift für klinische Medizin*, 1884, 8, p. 470 et sq.

laquelle on note une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires. Enfin, la québrachine est beaucoup plus active sur l'appareil respiratoire que les autres alcaloïdes du Québracho. Tous ces alcaloïdes provoquent chez la grenouille comme chez les animaux à sang chaud l'arrêt du cœur, mais seulement assez longtemps après l'arrêt respiratoire.

En outre, les alcaloïdes du Québracho déterminent une paralysie du système nerveux se manifestant par la disparition des mouvements volontaires. Enfin, l'aspidosamine provoque des vomissements et semble avoir une action comparable à celle de l'apomorphine.

HARNACK et HOFFMANN concluent de leur longue étude que, en raison de leur action sur l'appareil respiratoire, les alcaloïdes du Québracho sont particulièrement indiqués dans les troubles respiratoires. La québrachine serait la mieux appropriée à l'usage thérapeutique puisqu'elle est l'alcaloïde le plus actif du Québracho.

En 1886, ELOY et HUCHARD (1) font à leur tour une étude physiologique des différents alcaloïdes du Québracho tant sur des malades de l'Hôpital Laënnec que sur des animaux du laboratoire du Professeur BROWN-SEQUARD.

L'aspidospermine aux doses de 8 à 15 cgr. provoque chez les lapins et les chiens des convulsions, puis de la paralysie. Il y a ralentissement cardiaque. Sur la respiration, on observe d'abord de l'augmentation de l'amplitude et de la fréquence; à doses fortes on note de l'arythmie respiratoire et de la diminution progressive de l'amplitude aboutissant à l'arrêt définitif de la respiration. En outre, l'aspidospermine a des propriétés antithermiques puissantes.

Chez les cobayes et les lapins, la québrachine détermine des convulsions violentes, puis de la paralysie. Elle exalte l'excitabilité réflexe et produit une chute considérable de la

(1) Ch. ELOY et H. HUCHARD. — L'écorce de Québracho-blanc et ses principes actifs. *Archives de Physiologie normale et pathologique*, 1886, 3^e sér., 71, p. 236-259.

température (5 à 7 degrés). A dose physiologique, la québrachine ne modifie ni le rythme ni l'amplitude des mouvements respiratoires.

Sauf au point de vue de leur action cardiaque, l'hypoquébrachine et l'aspidospermatine agissent comme l'aspidospermine, c'est-à-dire qu'elles déterminent des convulsions et de la parésie, qu'elles augmentent puis diminuent l'amplitude des mouvements respiratoires, enfin qu'elles abaissent la température. Au point de vue de leur action cardiaque, l'hypoquébrachine n'a point d'action, tandis que l'aspidospermatine accélère les contractions cardiaques.

Enfin, récemment, un Américain, Cow (1) a de nouveau étudié la québrachine, l'aspidospermine, la québrachamine et l'aspidosamine. Ces alcaloïdes à petite dose (1-2 mmgr.) augmentent la profondeur et la fréquence respiratoires ; à doses plus fortes (5-10 mmgr.) ils ralentissent le rythme et diminuent l'amplitude des mouvements respiratoires ; enfin, à doses très fortes (20-30 mmgr.) ils provoquent l'arrêt respiratoire.

Sur le cœur, les alcaloïdes du Quebracho ont une action déprimante, de telle sorte que le rythme cardiaque est fortement ralenti et, si la dose est suffisante, arrêté.

La québrachine est nettement plus active que l'aspidospermine ; quant à l'aspidosamine et à la québrachamine, elles sont peu actives.

(1) D. Cow. — Les alcaloïdes du Quebracho. *The Journal of Pharmacology*, 1914, 5, p. 341-356.

II. — ACTION PHYSIOLOGIQUE DES ALCALOÏDES TOTAUX DU QUEBRACHO

Avant de faire l'étude physiologique de l'aspidospermine et de la québrachine, il nous a paru indispensable de rechercher quelle était l'action des alcaloïdes totaux du Quebracho, de ce qu'on peut appeler le « Panquebracho ». Comme notre Maître, M. le Professeur PERROT, nous pensons en effet que, à défaut de forme extractive convenable, c'est à l'ensemble des alcaloïdes d'une plante qu'il faut s'adresser quand on veut obtenir l'action thérapeutique la meilleure et la plus puissante.

Les alcaloïdes totaux de l'*Aspidosperma Quebracho-blanco* ont été préparés par nous sous forme de chlorhydrate, puis dissous dans le sérum physiologique afin de permettre leur injection dans les veines de l'animal.

Nous avons employé des chiens de race, de poids, d'âge et de sexe différents. Ces animaux ont tous été anesthésiés par la méthode du Professeur RICHERT, c'est-à-dire par injection intraveineuse d'une solution de chloralose dans le sérum physiologique. La dose injectée est de 10 centigrammes de chloralose par kilo d'animal. Par cette méthode, l'animal est parfaitement anesthésié et complètement immobilisé. C'est à peine si, dans certains cas, l'animal présente quelques mouvements convulsifs; si ces mouvements gênent l'inscription, on fait une nouvelle injection intraveineuse de chloralose, à raison de 2 à 4 cgr. par kilo d'animal. Les injections de chloralose, de même que les injections de substances actives, sont pratiquées dans la saphène, qui est très facilement accessible.

L'animal étant anesthésié et fixé sur une table à contention, on met à nu la carotide qu'on sépare délicatement du pneumogastrique. Puis, pour l'enregistrement de la pression artérielle, on relie, par l'intermédiaire d'un tube de caoutchouc rempli d'une solution anticoagulante, la carotide avec un manomètre à mercure. Un flotteur relié à un style inscrit

les variations de la colonne de mercure, c'est-à-dire les variations de la pression artérielle, sur une feuille de papier recouverte de noir de fumée. Cette feuille de papier est entraînée d'un mouvement uniforme par un cylindre tournant à une vitesse constante sur lequel on l'a fixée préalablement.

Pour l'enregistrement de la respiration, on fixe sur le thorax de l'animal un pneumographe de MAREY qu'on relie par un tube de caoutchouc à un tambour enregistreur.

Enfin, pour inscrire les variations du volume du rein, on enferme cet organe dans un oncographe de ROY, qu'on relie lui aussi, par l'intermédiaire d'un tube de caoutchouc, à un tambour enregistreur.

Si on injecte dans la saphène une solution dans le sérum physiologique des alcaloïdes totaux de l'*Aspidosperma Quebracho-blanco*, on constate une chute considérable de la pression artérielle, chute qui peut atteindre plusieurs centimètres de mercure. (Planches 8, 9 et 10).

Les mouvements respiratoires sont tout d'abord augmentés tant dans leur fréquence que dans leur amplitude, mais si on a injecté une dose suffisante, ils diminuent bientôt et conservent pendant plusieurs heures une amplitude et un rythme inférieurs à la normale. Si on a employé une dose mortelle, la respiration s'arrête totalement, par suite de la paralysie du centre respiratoire.

Enfin, si on injecte une même dose d'adrénaline (5/100^e de mmgr.) avant et après l'injection des alcaloïdes totaux de Quebracho, on constate que l'hypertension provoquée par l'adrénaline, hypertension qui, chez l'animal, est toujours identique pour une même dose de substance, est extrêmement réduite sous l'influence des alcaloïdes du Québracho. Néanmoins, on n'observe jamais la disparition totale de l'effet hypertenseur de l'adrénaline, ni l'inversion de cet effet, c'est-à-dire la substitution d'une chute de pression à la hausse normale de pression.

III. — ACTION DE L'ASPIDOSPERMINE

N'ayant pu préparer qu'une quantité insuffisante d'aspidospermine, nous avons utilisé pour l'étude physiologique le chlorhydrate d'aspidospermine préparé par la Maison SCHAUBERT. C'est une poudre jaunâtre très amère et très soluble dans l'eau.

A dose faible (20 mmgr. par kilo) le chlorhydrate d'aspidospermine n'a que peu d'action sur la respiration. Par contre, à dose plus élevée (40 mmgr. par kilo), il provoque une forte augmentation de l'amplitude et de la fréquence respiratoires, bientôt suivie d'une diminution considérable de l'amplitude, la fréquence restant augmentée. A dose plus forte encore, on obtient d'emblée la paralysie respiratoire. (Tracés 11, 12 et 13).

Même aux doses faibles, le chlorhydrate d'aspidospermine provoque une chute de la pression artérielle. Cette chute est d'autant plus accentuée que la dose injectée a été plus forte.

Pour connaître l'influence du chlorhydrate d'aspidospermine sur le système nerveux sympathique, nous avons étudié l'action de l'adrénaline (qui est comme on sait l'excitant-type de ce système nerveux), avant et après injection d'aspidospermine. Nous avons pu ainsi constater que, après injection d'une forte dose de chlorhydrate d'aspidospermine (60 mmgr. par kilo d'animal), 1/20^e de mmgr. d'adrénaline, qui provoquait auparavant une très forte hypertension et une vaso-constriction considérable du rein, ne produit plus qu'une faible élévation de la pression carotidienne et qu'une légère vaso-constriction rénale.

IV. — ACTION DE LA QUÉBRACHINE

Nous avons dit plus haut que nous n'avions pas trouvé trace de québrachine dans les écorces d'*Aspidosperma Quebracho-blanco*, mais que nous avons eu à notre disposition une petite quantité de chlorhydrate de québrachine SCHUCHARDT dont nous avons cru utile de faire l'étude physiologique.

Comme on peut le voir par notre tracé 14, le chlorhydrate de québrachine détermine, à dose faible (1 mmgr. par kilo) et à dose moyenne (2 mmgr. par kilo), une augmentation considérable de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires. Lorsque la dose est faible, l'augmentation de la fréquence est durable, l'augmentation de l'amplitude passagère. Si la dose est plus forte, l'augmentation de l'amplitude est durable, l'augmentation de la fréquence passagère.

Le chlorhydrate de québrachine provoque une chute considérable de la pression artérielle. Avec les doses faibles (1 mmgr. par kilo), cette chute est transitoire; avec les doses moyennes (2 mmgr. par kilo), cette chute est, au contraire, très durable.

Au point de vue de l'action sur le système nerveux sympathique, le chlorhydrate de québrachine inverse l'action normale de l'adrénaline, c'est-à-dire que ce produit, au lieu de produire une augmentation de la pression artérielle, détermine une chute de celle-ci.

On a cru pendant longtemps que seuls les alcaloïdes de l'Ergot étaient capables d'inverser l'action hypertensive de l'adrénaline, mais notre ami, M. Raymond HAMET (1), a démontré que la yohimbine peut également inverser cette action.

Rappelons ici que l'adrénaline produit une excitation du système nerveux sympathique qui se traduit, chez l'animal

(1) Raymond HAMET. — Sur un nouveau cas d'inversion des effets adrénaliniques. *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **180**, p. 2074.

normal, par une hausse de la pression artérielle. Cette élévation de pression est due, principalement, à une intense vaso-constriction, accessoirement à une accélération du rythme et à une augmentation de l'amplitude cardiaque. Or, chez l'animal soumis à l'influence de la yohimbine, ainsi que des alcaloïdes de l'Ergot, l'adrénaline conserve son activité cardiaque, mais cesse d'être vaso-constrictive pour devenir vaso-dilatatrice. C'est pour cela que l'adrénaline provoque alors une chute de la pression artérielle.

Ce phénomène d'inversion vaso-motrice peut paraître singulier, mais il s'explique cependant aisément. On sait, en effet, que le sympathique possède à la fois des fibres vaso-constrictives et des fibres vaso-dilatatrices. Chez l'animal normal, l'adrénaline excite les unes et les autres, mais, comme l'action des vaso-constrictives l'emporte sur celle des vaso-dilatatrices, on ne constate que de la vaso-constriction. Au contraire, lorsque, par l'action de la yohimbine ou des alcaloïdes de l'Ergot, on a paralysé exclusivement les vaso-constrictives sans toucher à l'excitabilité des vaso-dilatatrices, l'adrénaline ne peut plus exciter que ces dernières ; on observe donc nécessairement de la vaso-dilatation et, par conséquent, une chute de la pression artérielle.

Cette paralysie élective des vaso-constricteurs sympathiques semble ne pouvoir être produite que par les alcaloïdes de l'Ergot et par la yohimbine. Le fait que la québrachine SCHUCHARDT la provoque elle aussi, vient apporter une preuve supplémentaire de l'identité déjà démontrée chimiquement de la yohimbine et de la québrachine commerciale.

CONCLUSIONS

Si nous voulons tirer quelques conclusions de notre étude pharmacologique, nous pouvons dire que la québrachine est le plus actif des alcaloïdes du Quebracho, tant sur l'appareil respiratoire que sur le système nerveux sympathique. Il s'agit, bien entendu, de la québrachine commerciale, qui, comme nous avons pu le constater, est identique à la véritable yohimbine.

En effet, malgré tous nos efforts, nous n'avons pu trouver trace de québrachine, ni dans les écorces d'*Aspidosperma Quebracho-blanco*, ni dans l'extrait fluide de Quebracho de la Pharmacopée américaine. Cependant, nous avons employé la méthode d'extraction qui a permis à HESSE d'isoler la québrachine. Il semble donc évident que certaines écorces d'*Aspidosperma Quebracho-blanco* ne contiennent pas de québrachine. D'ailleurs, HESSE lui-même avait déclaré qu'une seule écorce de Quebracho blanco lui avait permis d'extraire six alcaloïdes et que les autres n'en contenaient que trois. Il a même précisé que certaines écorces de Quebracho blanco ne contenaient que des traces de québrachine.

On pourrait nous objecter que rien ne prouve que l'extrait fluide de Quebracho que nous avons employé provient réellement de l'*Aspidosperma Quebracho-blanco*. Nous

reconnaissons, en effet, que si cet extrait donne les réactions d'identité de cette préparation galénique, il est vraisemblable que des préparations faites avec d'autres espèces d'*Aspidosperma* auraient des réactions semblables.

Mais, en ce qui concerne les écorces que nous avons eues à notre disposition, nous pouvons affirmer qu'elles provenaient bien du véritable *Aspidosperma Quebracho-blanco*. L'étude pharmacographique que nous en avons faite, et surtout l'étude des inflorescences qui avaient été prélevées sur les arbres dont nous avons reçu les écorces, ne laissent subsister aucun doute sur l'identification des écorces qui font l'objet du présent travail.

Il convient de rappeler que ROTHLIN a extrait des écorces d'*Aspidosperma Peroba* qui, par leur aspect extérieur et leurs caractères histologiques diffèrent à peine de celles de l'*Aspidosperma Quebracho-blanco*, non seulement de la québrachine mais encore de l'aspidospermine, de l'aspidosamine, de l'aspidospermatine, de la québrachamine et de l'hypoquébrachine, c'est-à-dire la totalité des alcaloïdes isolés par HESSE. Il est donc permis de se demander si les écorces qui ont fourni à HESSE ses six alcaloïdes ne provenaient pas de l'*Aspidosperma Péroba* et non de l'*A. Quebracho-blanco*.

Quoi qu'il en soit, un point est bien établi, c'est que, comme SPIEGEL, nous n'avons pas trouvé de québrachine dans les écorces de vrai *Quebracho blanco* que nous avons eues à notre disposition.

Il est donc probable que la québrachine provient exclusivement de l'*Aspidosperma Peroba*. Peut-être en trouve-t-on aussi dans certaines races d'*Aspidosperma Quebracho-blanco* qui ont disparu de la République Argentine ou qui, tout au moins, ne parviennent plus au commerce de la droguerie.

On s'explique ainsi que, malgré les succès thérapeutiques qu'il a à son actif, le Quebracho ait été peu à peu abandonné.

A une époque où l'on cherche encore un eupnéique actif et où l'on n'en propose sans cesse de nouveaux que parce que l'on n'en a pas de fidèles, il serait utile de faire venir en Europe des écorces d'*Aspidosperma Peroba* et d'en poursuivre l'étude thérapeutique.

Vu, bon à imprimer :

Le Président de la Thèse,

Em. PERROT.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,

M. RADAIS.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- BENTHAM (G.). — Enumeration of Plants collected by Mr SCHOMBURGK in British Guiana. *Journal of Botany*, London, 1841, **3**, p. 245.
- BLAKE. — Plantes nouvelles du Vénézuéla. *Contrib. ASA GRAY Herbar.*, 1918, (n. sér.), **53**, p. 46.
- BURMEISTER (H.). — Reise durch die nördlichen Provinzen der La Plata-Staaten. *Zeitschr. für allgem. Erdkunde*, 1860-1861, (n. sér.), **9**, p. 67.
- CANDOLLE (Alphonse DE). — *Prodromus systematis naturalis regni vegetabilis*. Parisiis, 1844, **8**, p. 396-399 et 676.
- CHODAT (R.). — La végétation du Paraguay. *Bull. de la Soc. botanique de Genève*, 1919, (2^e sér.), **11**, p. 219-220.
- COW (D.). — The Alkaloids of Quebracho. *Journ. of Pharmacology*, 1914, **5**, p. 341-356.
- DHIERS (V.). — Etude des Aspidospermées. *Bull. Sc. pharmacol.*, Paris, 1921, **28**, p. 54-57.
- ELOY (Ch.) et HUGHARD (H.). — L'écorce de Québracho-blanc et ses principes actifs. *Archives de Physiologie normale et pathologique*, 1886, (3^e s.), **71**, p. 236-259.
- FIELD (Ellen). — Quebrachamine. *Journ. of the chem. Soc.*, 1926, p. 1444.
- EWINS (A. J.). — The Alkaloids of Quebracho Bark. I. The Constitution of Aspidospermine. *Journ. of the chem. Soc.*, London, 1914, **105**, p. 2738-2748.
- FOURNEAU (E.) et PAGE (H. J.). — Sur l'identité entre la yohimbine et la quebrachine. *Bull. Sc. pharmacol.*, Paris, 1914, **21**, p. 7-16.
- FRAUDE (Georg). — Ueber Aspidospermin, ein Alkaloid der Quebrachorinde. *Ber. d. d. chem. Gesellschaft.*, 1878, **11**, p. 2189-2191.
- Ueber Aspidospermin (sic). *Ber. d. d. chem. Gesellschaft.*, 1879, **12**, p. 1560-1563.
- GARCIN (A.-G.). — Les Apocynacées. Etude de Botanique et de Matière médicale. *Thèse Dipl. Pharm.*, Lyon, 1889.
- GRISEBACH (A.). — Die Vegetation der Erde, 1872, II, p. 620.
- Plantæ Lorentzianæ. *Abhandlungen d. kgl. Gesellsch. d. Wissensch. zu Göttingen*, 1874, p. 49 et 203.
- Plantes récoltées par HIERONYMUS. *Abhandlungen d. kgl. Gesellsch. d. Wissensch. zu Göttingen*, 1879, p. 95 et 224.
- GUTMANN (G.). — Ueber Wirkung und Anwendung verschiedener Aspidosperminpräparate. *Archiv für experim. Path. und Pharmak.*, 1881, **14**, p. 451-464.
- HAMET (Raymond). — Sur un nouveau cas d'inversion des effets adréaliniques. *C. R. Ac. Sc.*, Paris, 1925, **180**, p. 2074-2077.
- HANSEN (Ad.). — Die Quebracho-Rinde, botanisch-pharmacognostische Studie. *Thèse Univ. Erlangen*, Berlin, 1880.

- HARNACK (E.) et HOFFMANN (H.). — Sur l'action des alcaloïdes de l'écorce de Quebracho. *Zeitschr. für klinische Medizin*, 1884, **8**, p. 470 et seq.
- HASSLER. — Ex herbario Hassleriano: Novitates paraguarienses. *Repertorium specterum novarum regni vegetabilis*, 1913, **12**, p. 257-263.
- HESSE (O.). — Beitrag zur Kenntniss der Rinde von *Aspidosperma Quebracho*. *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, 1880, **13**, p. 2308-2309.
- Studien über argentinische Quebracho-drogen. *LIEBIG'S Annalen der Chemie*, 1882, **211**, p. 249-282.
- HÜBER (Jacques). — Plantæ Duckeanæ austro-guyanenses. *Bull. de la Soc. botanique de Genève*, 1914, (2^e s.), **6**, p. 200-201.
- JACQUES (A.). — Une expédition militaire dans le Chaco. *Revue de Paris*, 1^{re} et 15 mars 1857.
- KARSTEN (G.) et BENECKE (W.). — Lehrbuch der Pharmakognosie, 3^e édit., Iéna, 1920, p. 150.
- MAEAT (F. E.). — Plants capable of yielding tanning Materials. *Pharm. Journ.*, London, août 1892, (3), **23**, p. 145-146.
- MALME. — Planter de l'herbier REGNELL. *Bih. Svenska Vet. Akad. Handlingar*, 1898, **24**, p. 7.
- MARAGLIANO (E.). — Communication thérapeutique sur le quebracho, l'aspidospermine et la quebrachine. *Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften*, 1883, **21**, p. 771 et seq.
- MARTIUS (C. F. P. VON). — Nova genera et species plantarum quas in itinere... per Brasiliam... collegit et descripsit, Munich, 1824, I, p. 57-58 et Pl. 34 à 36.
- *Flora brasiliensis* [Voir: MUELLER].
- MOELLER (Jos.). — Lehrbuch der Pharmakognosie, 2^e édit., Wien, 1906, p. 304-305.
- MUELLER Argoviensis (J.). — Apocynaceæ, in MARTIUS, *Flora brasiliensis*, Munich, 1860, **6**, pars 1, p. 43-61.
- Aspidospermacées nouvelles. *Linnaea*, 1859-1860, **30**, p. 397-400.
- Nouvelles espèces d'Aspidospermacées. *Kjöb. Vidensk. Meddel.*, 1869, p. 101-105.
- PECKOLT (Theodor). — Heil- und Nutzpflanzen Brasiliens. *Ber. d. d. pharm. Gesellsch.*, Berlin, 1909, **19**, p. 548-556.
- PENZOLDT (Fr.). — Du Quebracho et de son heureux effet dans diverses formes de dyspnée. *Berliner klinische Wochenschrift*, 1879, **60**, p. 268 et seq.
- PLANCHON (G.) et COLLIN (E.). — Les drogues simples d'origine végétale, Paris, 1895, I, p. 729-731.
- PLANCHON (Louis). — Produits fournis à la Matière médicale par la famille des Apocynacées. *Thèse Agrég. Pharm.*, Paris, 1884, p. 157-169.
- PRIMEK (O.). — Ueber Quebracho. *Pharm. Zeitg*, 1880, **25**, p. 64.
- ROTHLIN (Edwin). — Contribución al estudio de los *Aspidosperma*. *Trabajos del Instituto de Botanica y Farmacologia*, Buenos Aires, 1918, N^o 38.
- RUSBY. — Description new Species South America Plants, 1920, p. 82.
- Espèces nouvelles boliviennes récoltées par R. S. WILLIAMS. *Bull. New-York Bot. Garden*, 1912, **8**, p. 113.

- SALDANHA DA GAMA (José DE). — Configuração e descripção madeiras Rio de Janeiro, 1865, **9**, p. 104.
- Notes sur quelques arbres employés dans l'industrie brésilienne. *Ann. des Sc. naturelles, Botanique*, 1874, (5^e s.), **19**, p. 213-215.
- SCHAER (Ed.). — Ueber Cortex Quebracho. *Archiv der Pharm.*, 1881, **218**, p. 81-102.
- SCHICKENDANZ. — Ueber Aspidospermin, ein Alkaloid der Quebrachorinde. *Jahresber. der Pharm.*, Göttingen, 1878, **13**, p. 121-122.
- SCHLECHTENDAL (F. L. VON). — Ueber den Quebracho der argentinischen Staaten. *Bol. Zeitg*, Leipzig, 1861, **19**, p. 137-140 et Pl. V.
- SCHUMANN (K.). — Plantæ novæ americanæ imprimis Glaziovianæ. III. ENGLER's *botanische Jahrbücher*, 1901, **30**, Beiblatt **67**, p. 30-31.
- SPEGAZZINI (C.). — Recueil de plantes argentine nouvelles ou intéressantes. *Physis*, 1917, **3**, p. 333-336.
- SPIEGEL (L.). — Die angebliche Identität von Yohimbin und Quebrachin. *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, 1915, **48**, p. 2084-2087.
- TANRET (Charles). — Sur deux sucres nouveaux retirés du quebracho. *C. R. Ac. Sc.*, Paris, 1889, **109**, p. 908-910.
- TSCHIRCH (A.). — Handbuch der Pharmakognosie. Leipzig, 1922, III, p. 105-106.
- URBAN (Ign.). — Symbolæ Antillanæ. Leipzig, 1908, **5**, p. 460-461.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	7
-------------------	---

PREMIÈRE PARTIE. — Etude Botanique :

I. — Le genre <i>Aspidosperma</i>	9
II. — L' <i>Aspidosperma Quebracho-blanco</i>	15
III. — Les écorces de Quebracho.....	24

DEUXIÈME PARTIE. — Etude Chimique :

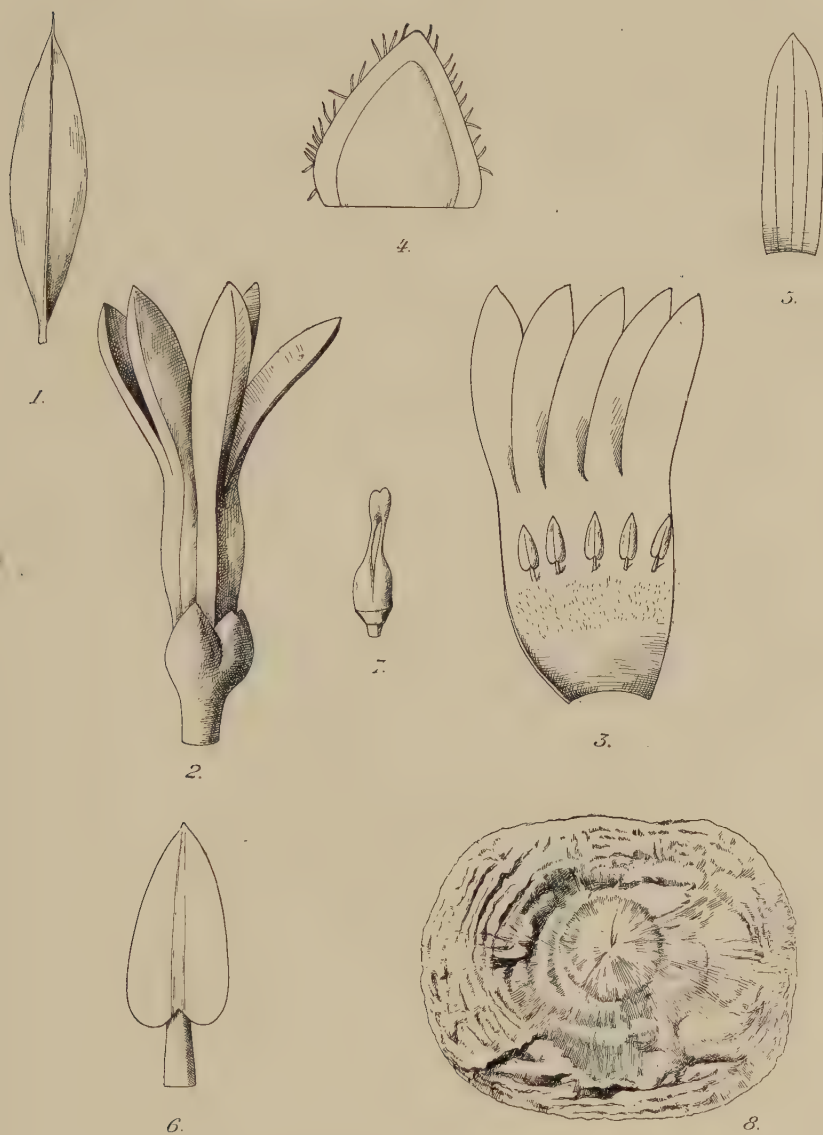
I. — Historique.....	27
II. — Extraction des alcaloïdes.....	31
1 ^o Extraction des alcaloïdes des écorces.....	31
2 ^o Extraction des alcaloïdes de l'extrait fluide.....	36
III. — Etude particulière de l'aspidospermine et de la quèbrachine.....	37
1 ^o L'aspidospermine.....	37
2 ^o Ses produits de décomposition.....	38
3 ^o La quèbrachine.....	40

TROISIÈME PARTIE. — Etude Pharmacodynamique :

I. — Historique.....	43
II. — Action physiologique des alcaloïdes totaux.....	47
III. — Action de l'aspidospermine.....	49
IV. — Action de la quèbrachine.....	50
Conclusions.....	53
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	57
TABLE DES MATIÈRES.....	61



Pl. 1. — Branche fleurie (demi-grandeur naturelle).



Pl. 2. — 1. Feuille, grandeur naturelle. — 2. Fleur (Gr. = 5). — 3. Corolle (Gr. = 5). — 4. Sépale (Gr. = 20). — 5. Pétale (Gr. = 5). — 6. Etamine (Gr. = 20). — 7. Gynécée (Gr. = 5). — 8. Graine entourée d'une aile papyracée (grandeur naturelle).



Pl. 3. — Ecorce, face externe.



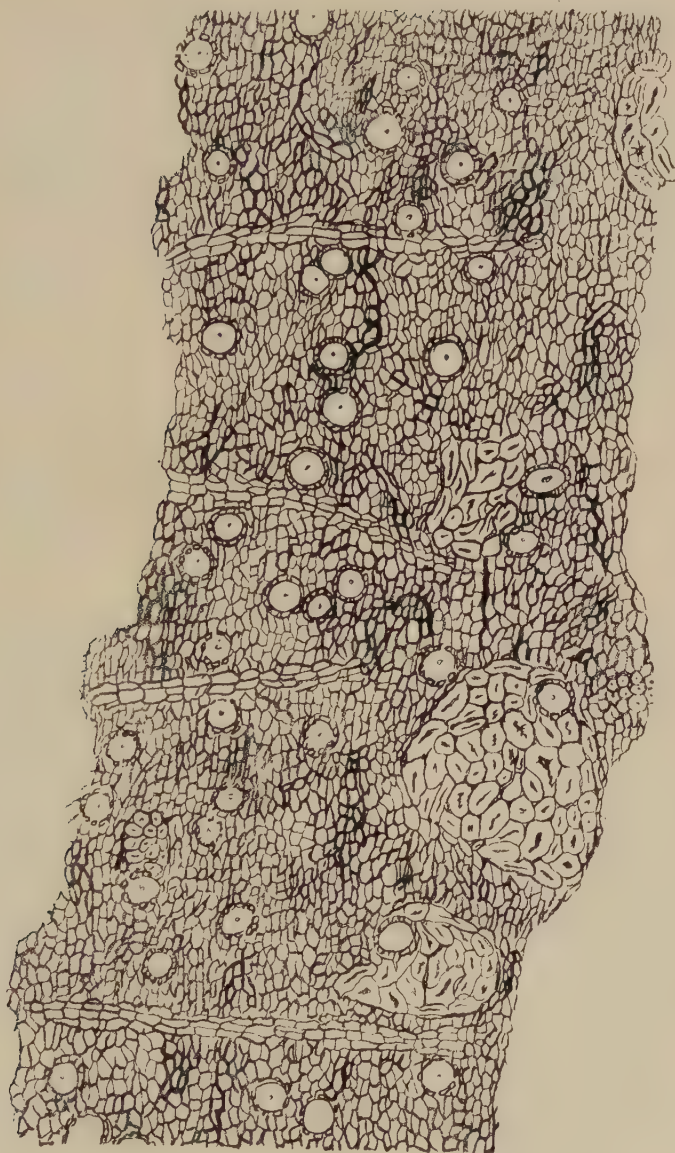
Pl. 4. — Écorce, face interne.



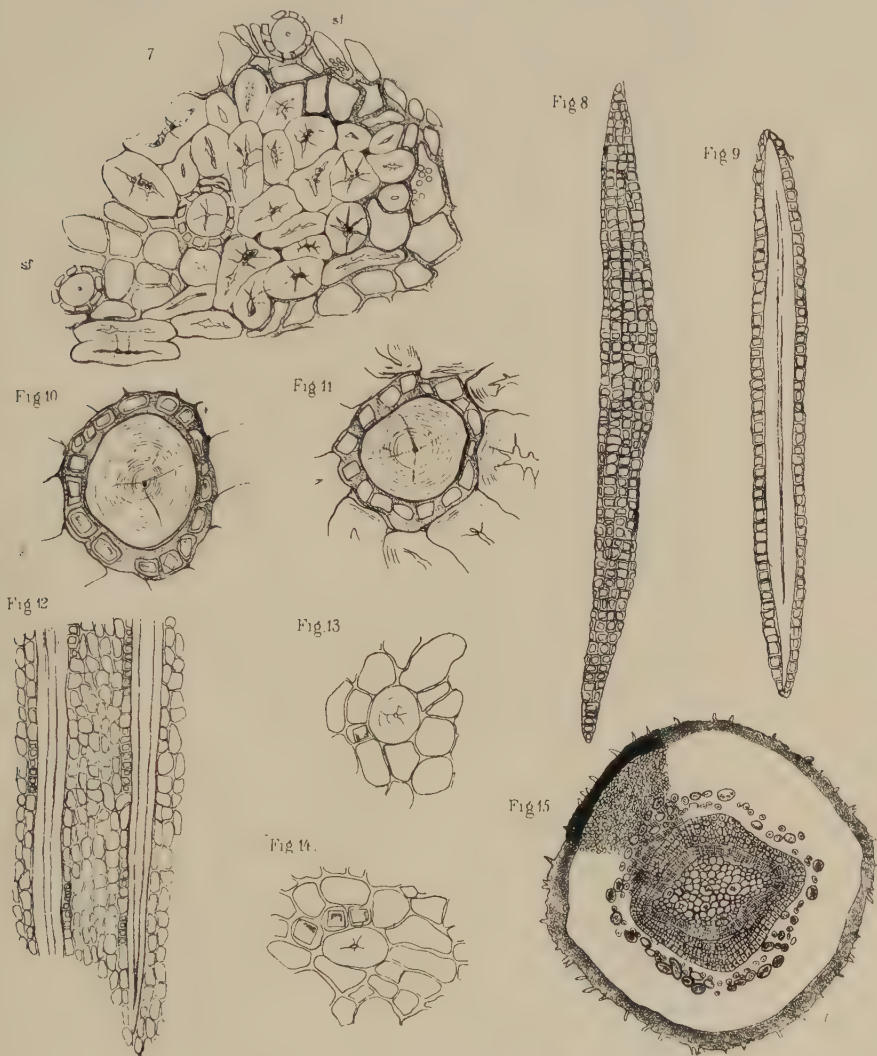
Pl. 5. — Écorce, coupe transversale.



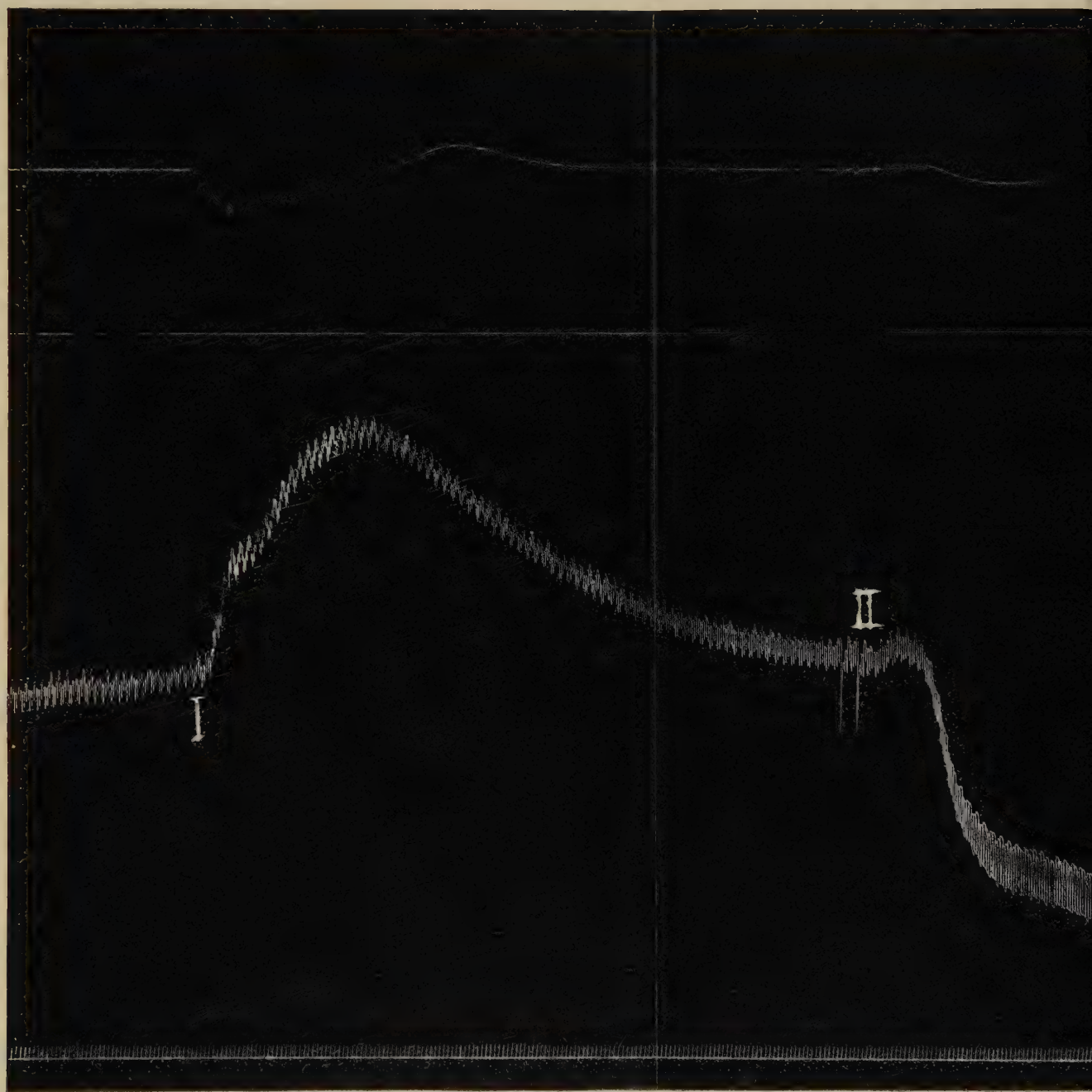
Pl. 6. — Coupe transversale dans la partie externe de l'écorce ; *k*, liège ; *p*, parenchyme ; *sk*, sclérenchyme (Grossissement = 48 diamètres). — D'après A. HANSEN.



Pl. 6 bis. — Coupe transversale dans la région interne de l'écorce (Grossissement = 65 diamètres). — D'après A. HANSEN.



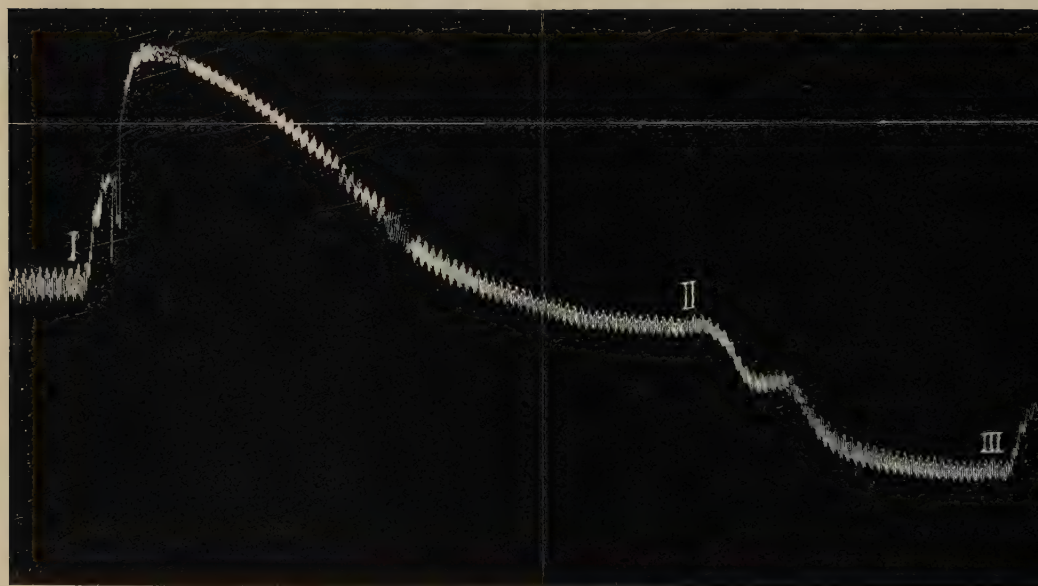
Pl. 7. — Fig. 7 : Groupe de cellules scléreuses (Gr. = 110 d.) — Fig. 8 et 9 : Fibres cristalligènes (Gr. = 80 d.) — Fig. 10 : Coupe transversale d'une fibre cristalligène (Gr. = 225 d.) Les cristaux se forment uniquement à la périphérie de la fibre. — Fig. 11 : La même, après traitement par l'acide chlorhydrique (Gr. = 225 d.) — Fig. 12 : Coupe longitudinale dans un jeune rameau (Gr. = 80 d.) — Fig. 13 et 14 : Coupe transversale montrant la formation de l'assise cristalligène (Gr. = 225 d.) — Fig. 15 : Coupe transversale dans une tige d'un an. (Gr. = 40 d.) — D'après A. HANSEN.



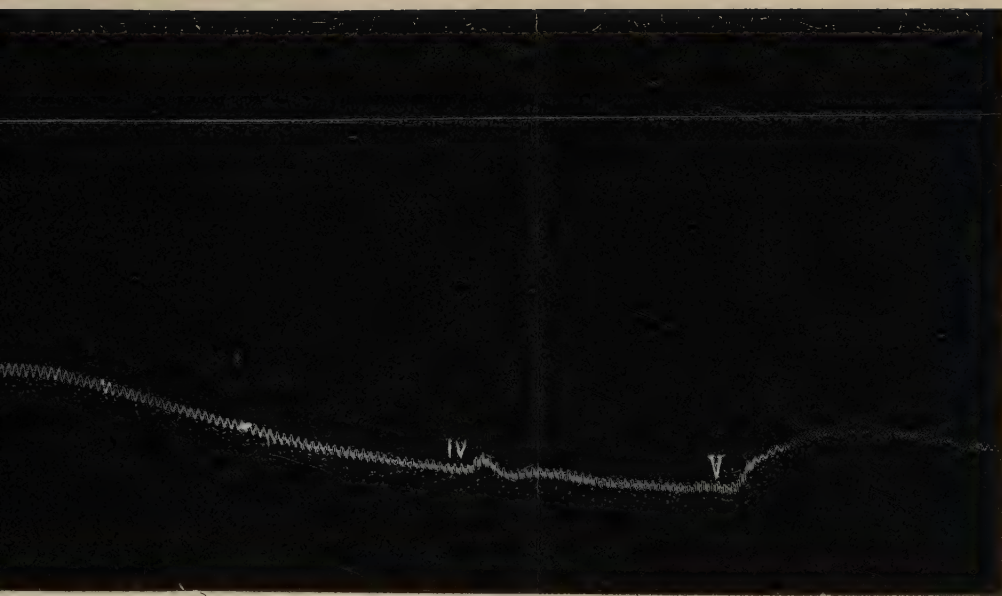
Pl. 8. — Chienne de 5 kilos anesthésiée par chloroforme artificielle. — 1^{re} ligne : Modification de la pression artérielle. — 2^e ligne : Réponse de l'oncographe de Roy. — 3^e ligne : Réponse de la pression carotidienne. On injecte en IV, 5 mmgr. de chlorhydrate des alcaloïdes de la strychnine; enfin en IV, 5 mmgr. d'adrénaline; enfin en IV, 5 mmgr. réduit).



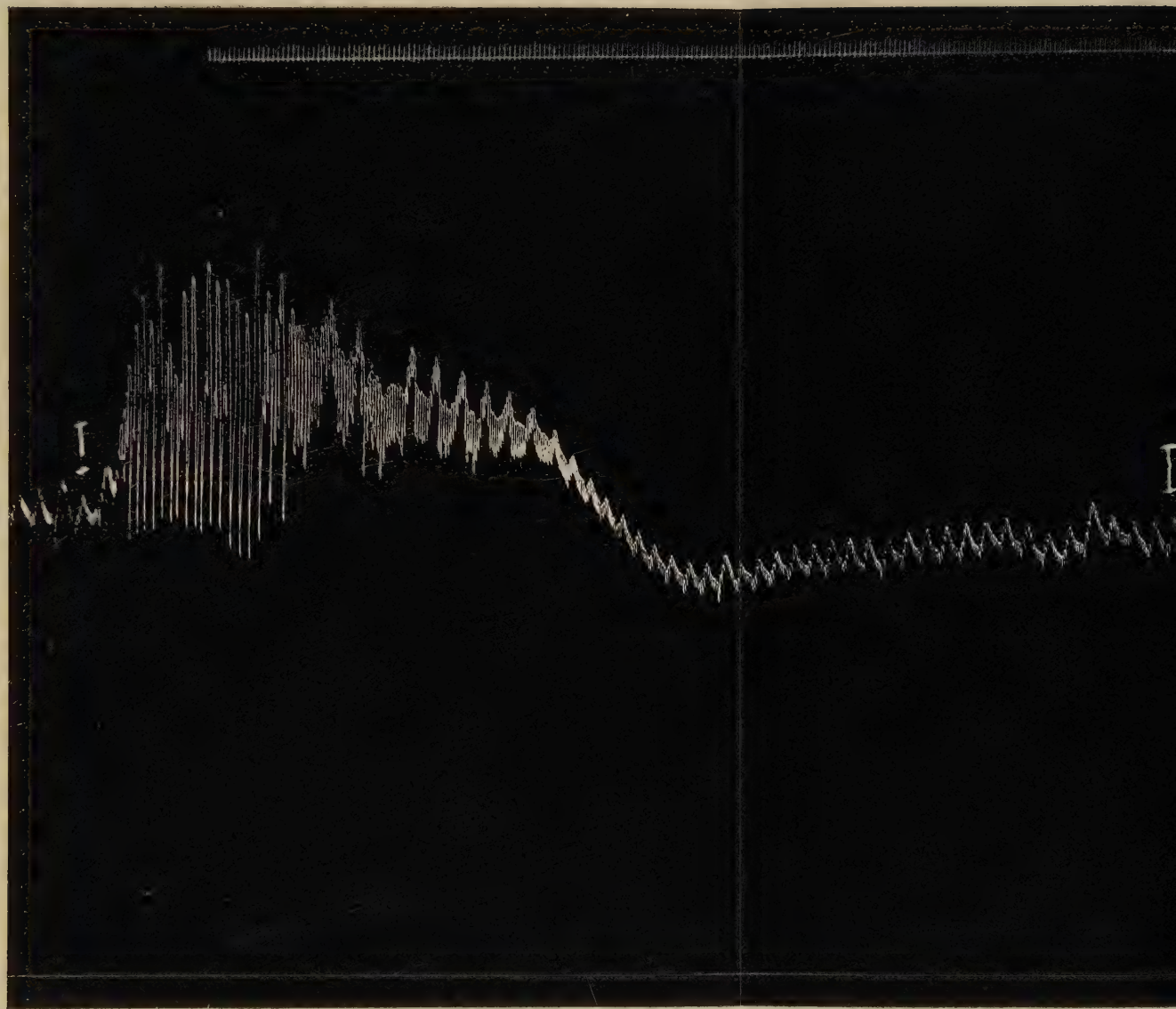
oralose ; vagues sectionnés ; respira-
 du volume du rein enregistrées par
 pression à 22 cm. de Hg. — 3^e ligne :
 s de mmgr. d'adrénaline ; en II, 100
 ux de Quebracho ; en III, 2/100^{es} de
 e mmgr. d'adrénaline. (*Tracé non*



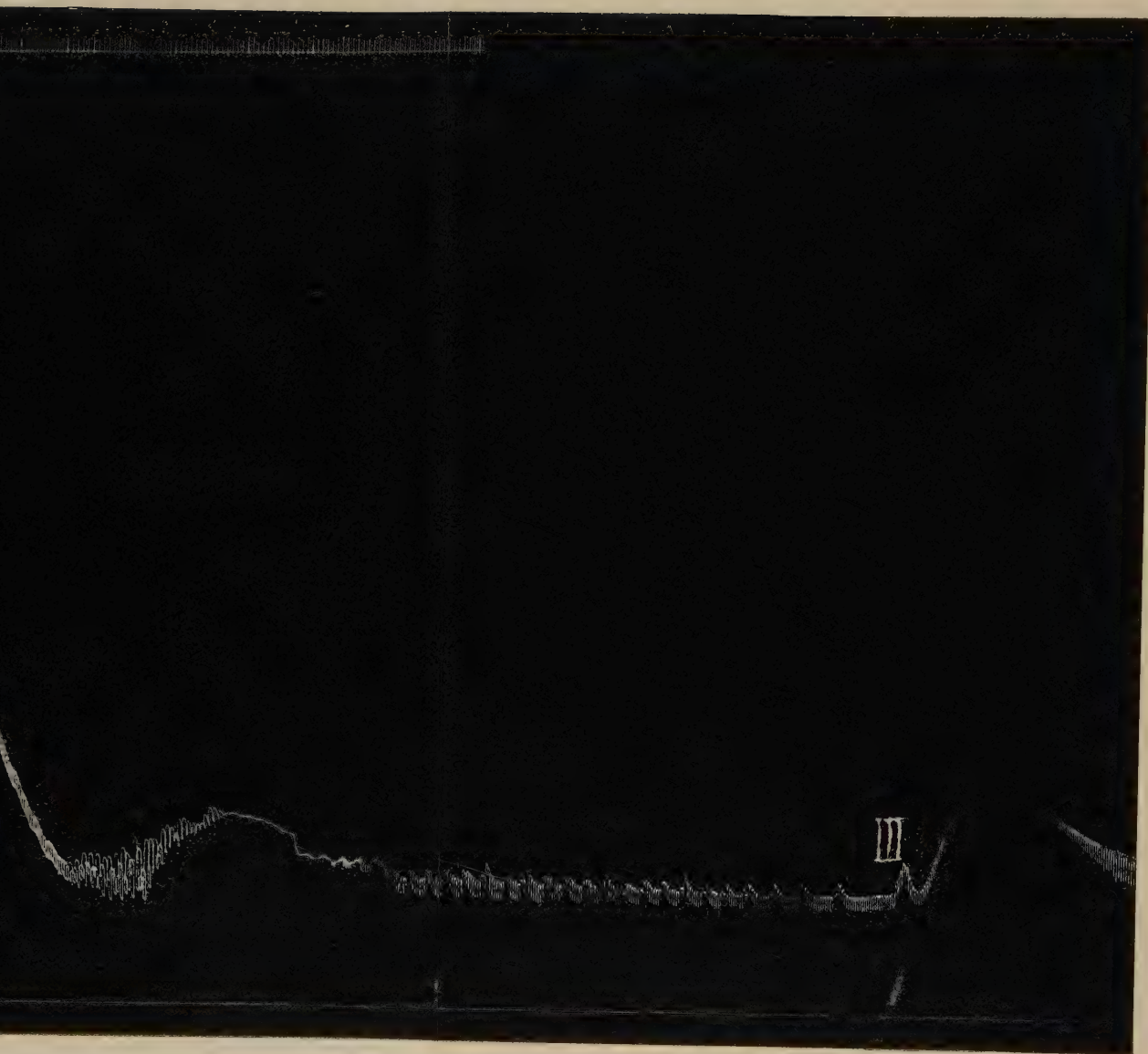
Pl. 9. — Chien de 7 kilos, anesthésié par artificielle. — 1^{re} ligne : Repaire de p carotidienne. — On injecte en I, 5/10^{es} de chlorhydrate des alcaloïdes tota d'adrénaline; en IV, 21 mmgr. de ch cho; enfin en V, 5/100^{es} de mmgr. d'



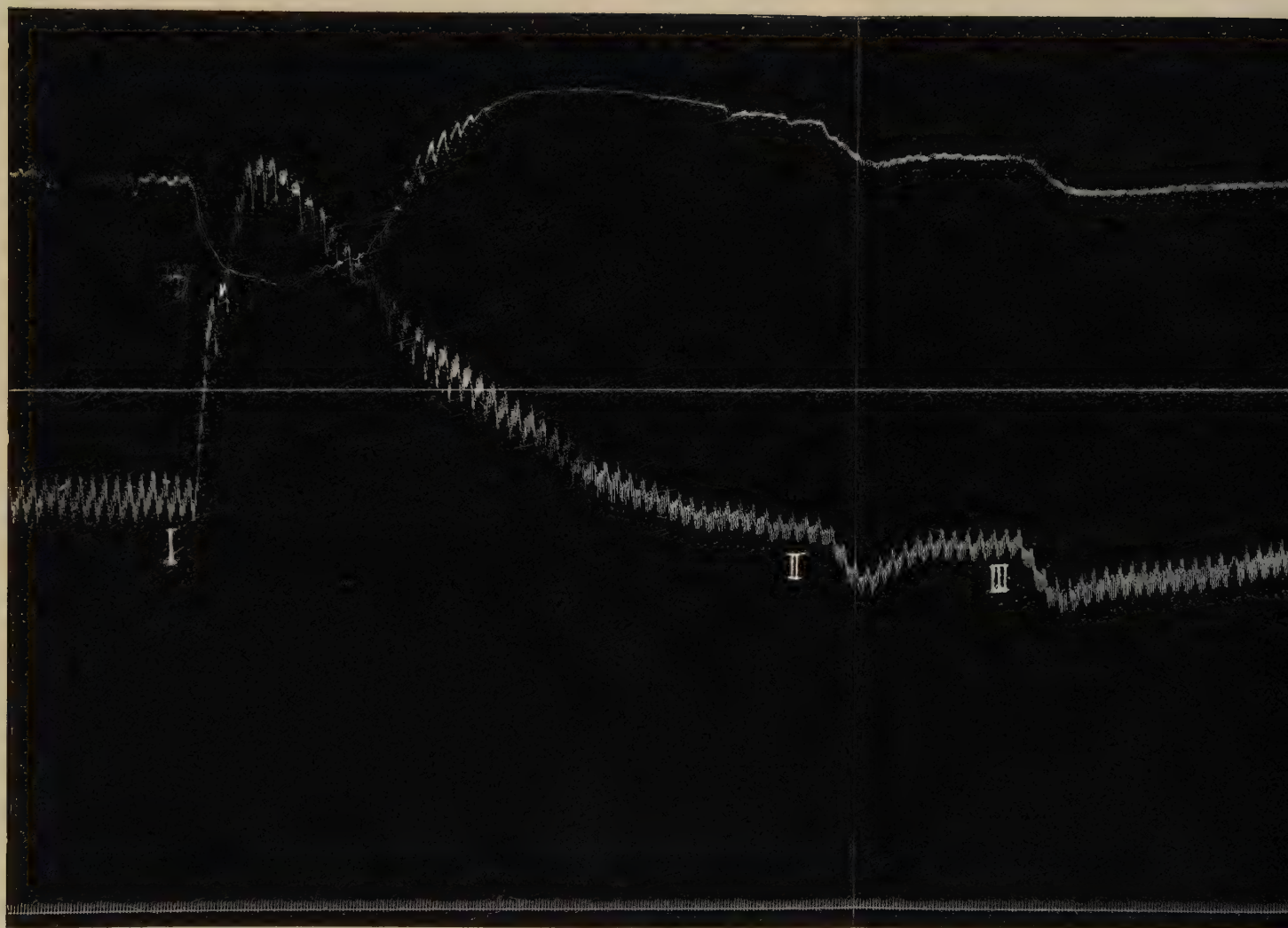
loralose; vagues coupés; respiration
n à 22 cm. de Hg. — 2^e ligne : Pression
mmgr. d'adrénaline; en II, 21 mmgr.
Quebracho; en III, 5/100^{es} de mmgr.
hydrate des alcaloïdes totaux du Quebra-
alaine. (*Tracé réduit de moitié*).



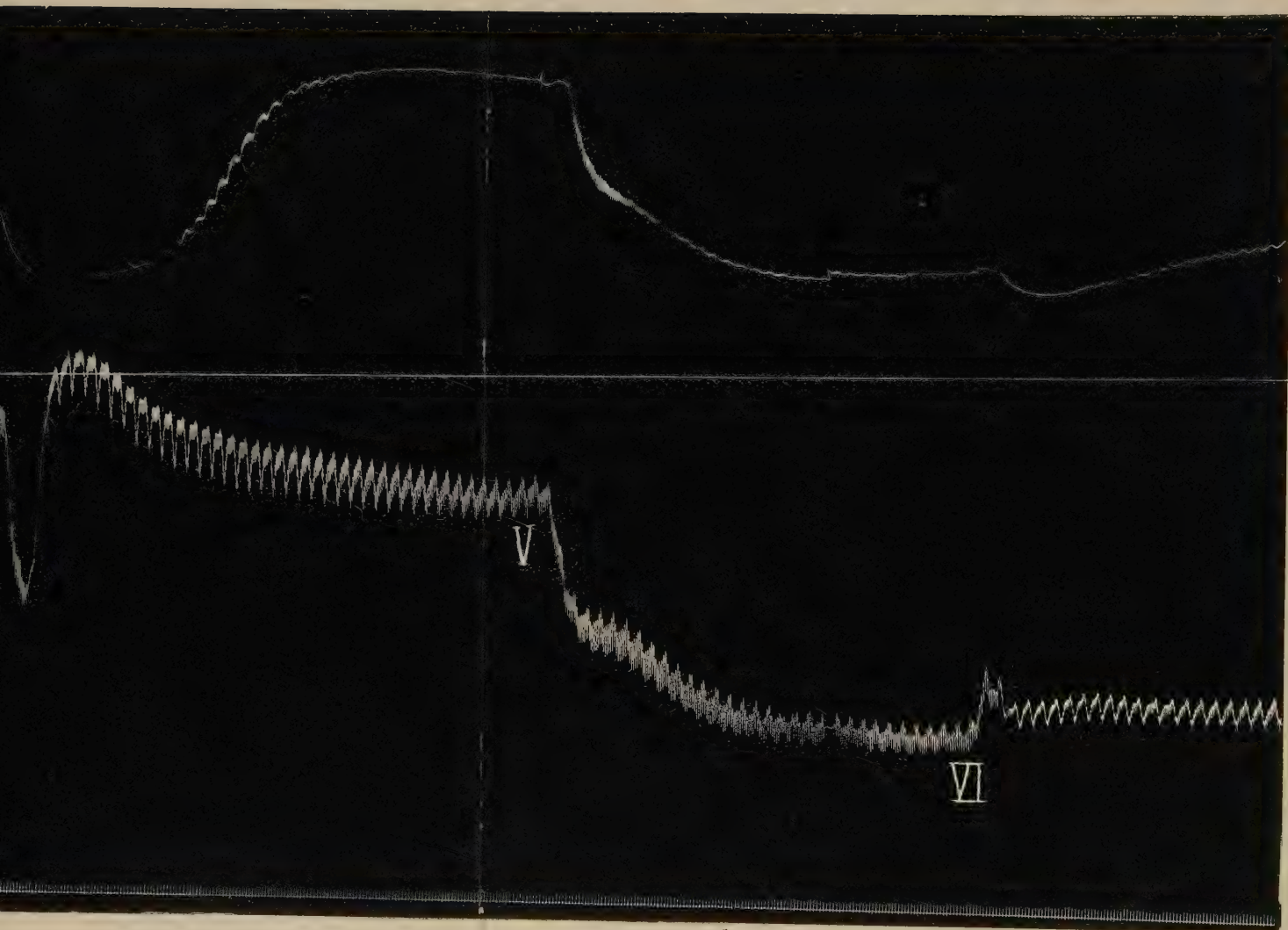
Pl. 10. — Chien de 6 kilos, anesthésié p
Temps en secondes. — 2^e ligne : P
pression à 0 cm. de Hg. On injecte
30 mmgr. de chlorhydrate des alcaloïdes
mmgr. d'adrénaline. (*Tracé non ré*



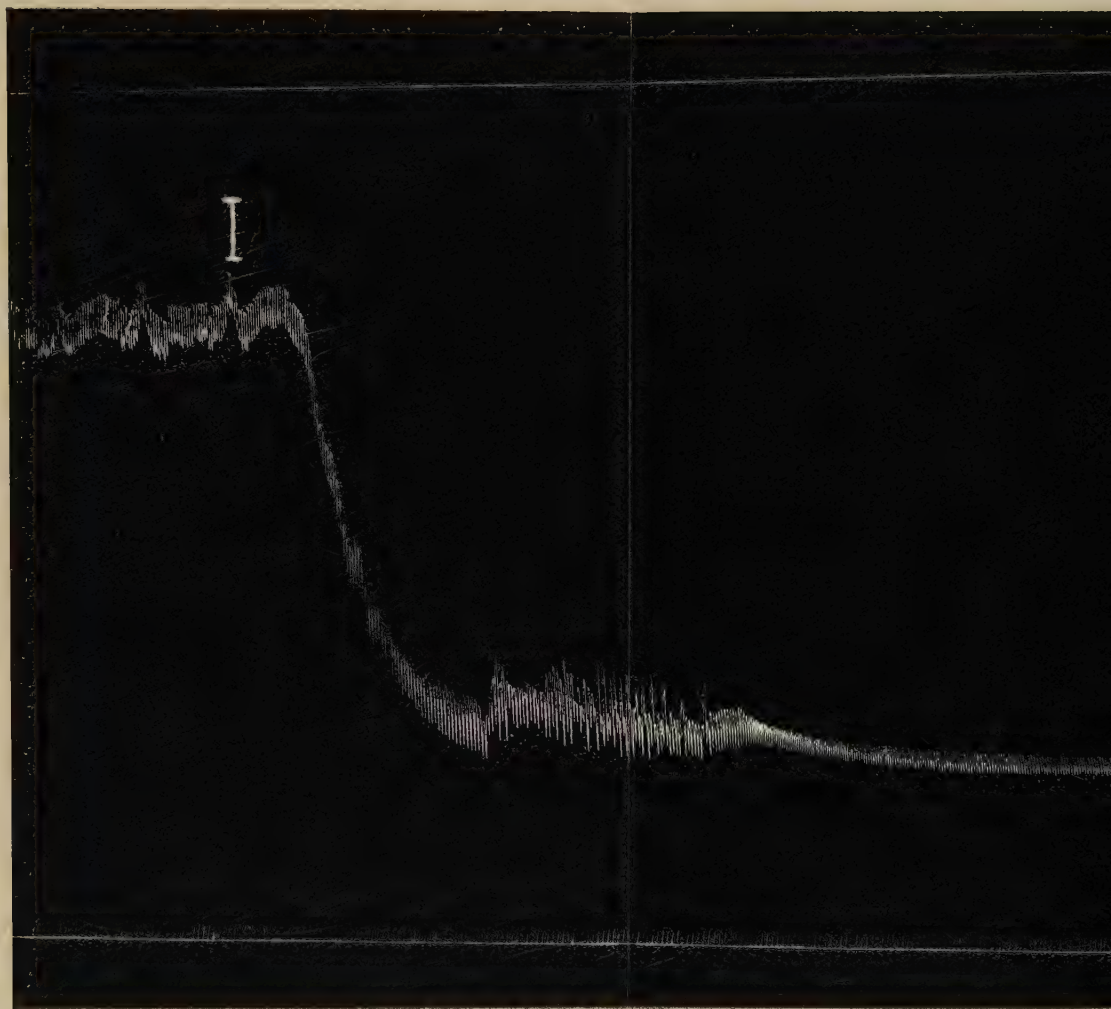
ose ; vagues intacts. — 1^{re} ligne :
tidienne. — 3^e ligne : Repaire de
de mmgr. d'adrénaline; en II,
du Quebracho; en III, 5/100^{es} de



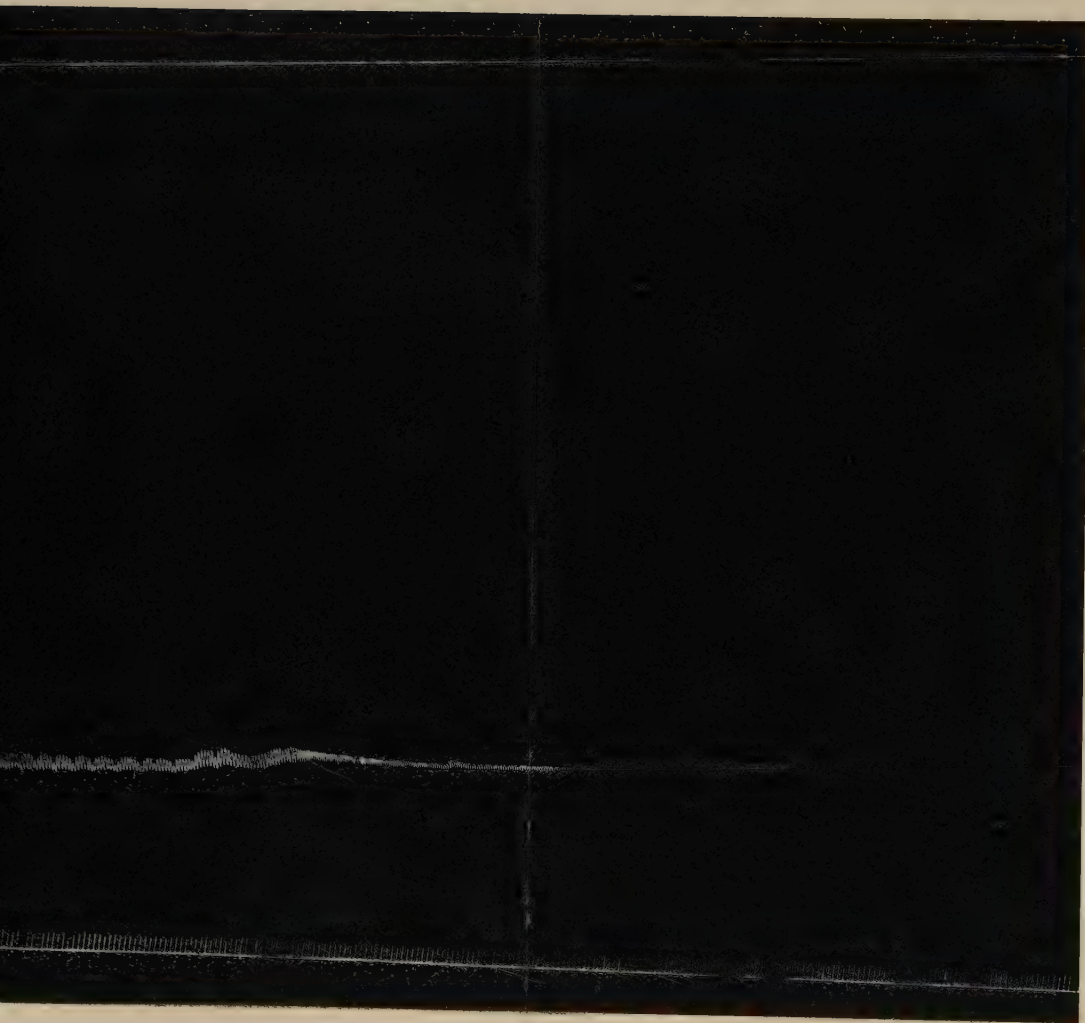
Pl. 11. — Chien de 6 kil. 500, anesthésie, respiration artificielle. — 1^{re} ligne : Record par l'oncographe. — 2^e ligne : Record Pression carotidienne. — 4^e ligne : 20 mmgr. d'adrénaline; en II, 10 mmgr. d'adrénaline; en III, 20 mmgr. d'adrénaline; en V, 50 mmgr. d'adrénaline; en VI, 5/100^{es} de mmgr. d'adrénaline.



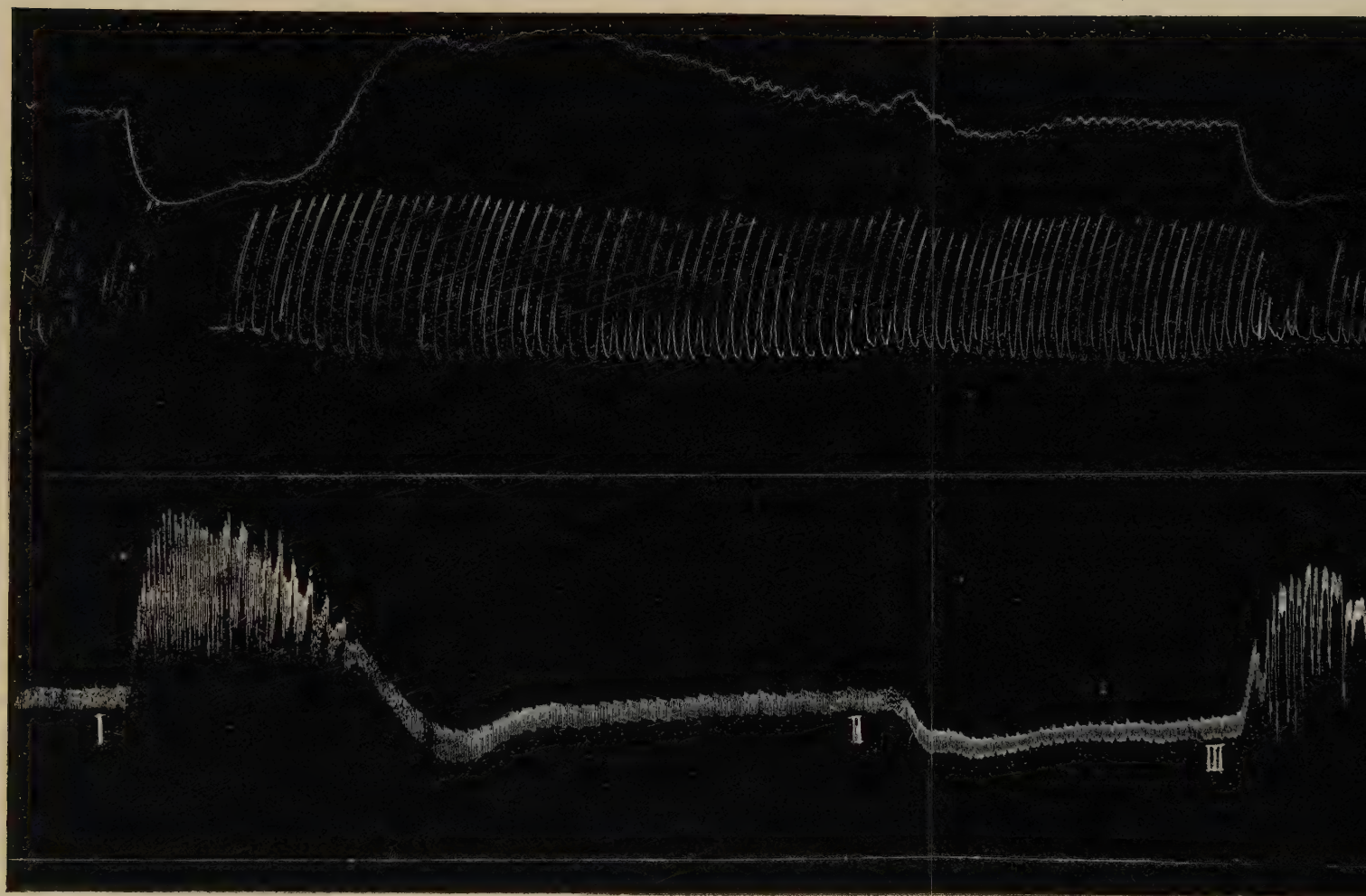
par le chloralose; vagues sectionnés;
 ulations du volume du rein enregistrées
 e pression à 20 cm. de Hg. — 3^e ligne :
 en secondes. — En I, on injecte 5/100^{es} de
 r. de chlorhydrate d'aspidospermine
 ne chlorhydrate; en IV, 5/100^{es} de mnigr.
 ydrate d'aspidospermine SCHUCHARDT;
 ne. (Tracé réduit de 1/3).



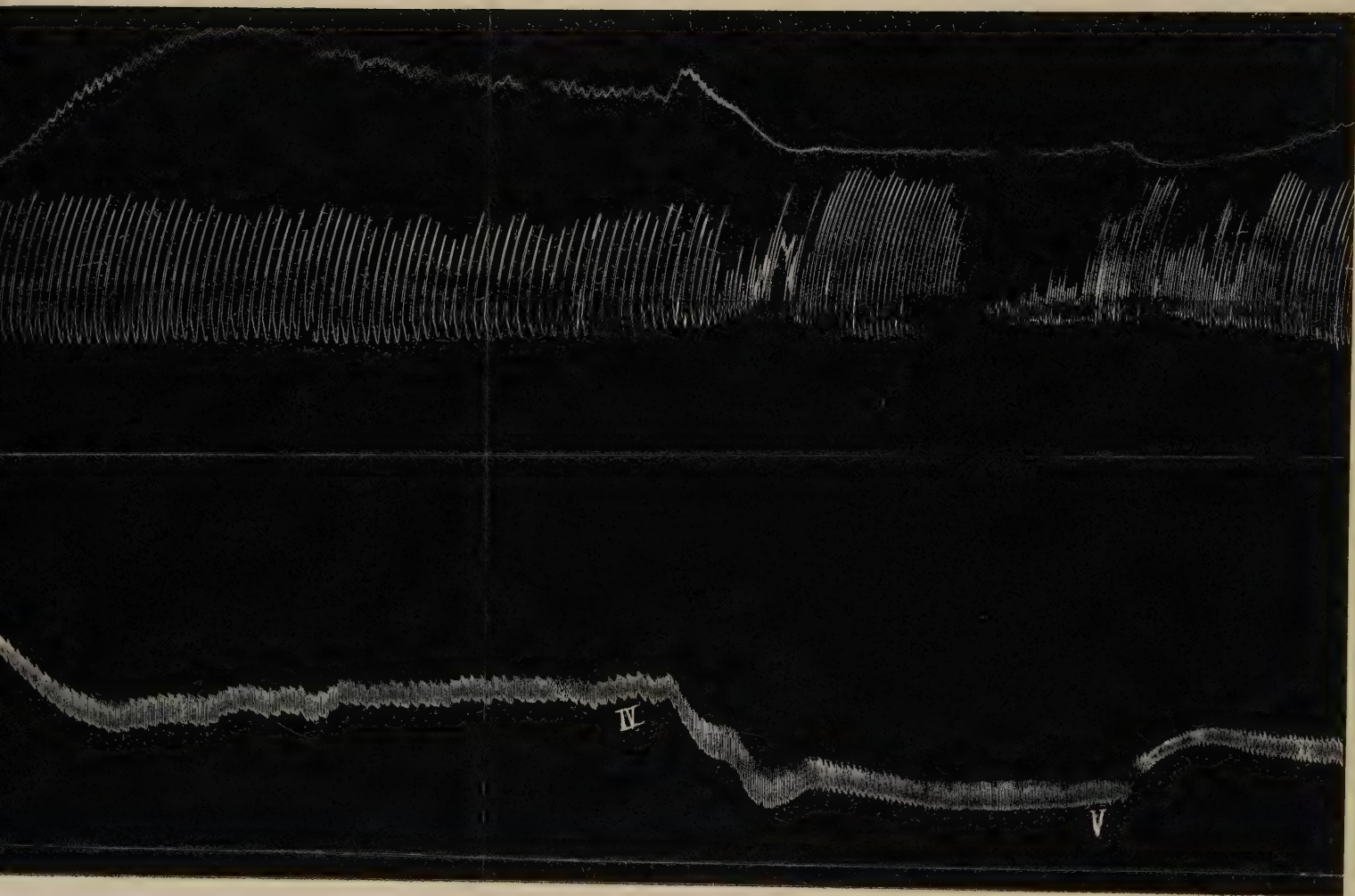
Pl. 12. — Chienne de 8 kilos, anesth
1^{re} ligne : Repaire de pression à 20
— 3^e ligne : Temps en secondes. —
d'aspidospermine SCHUCHARDT. (Tro



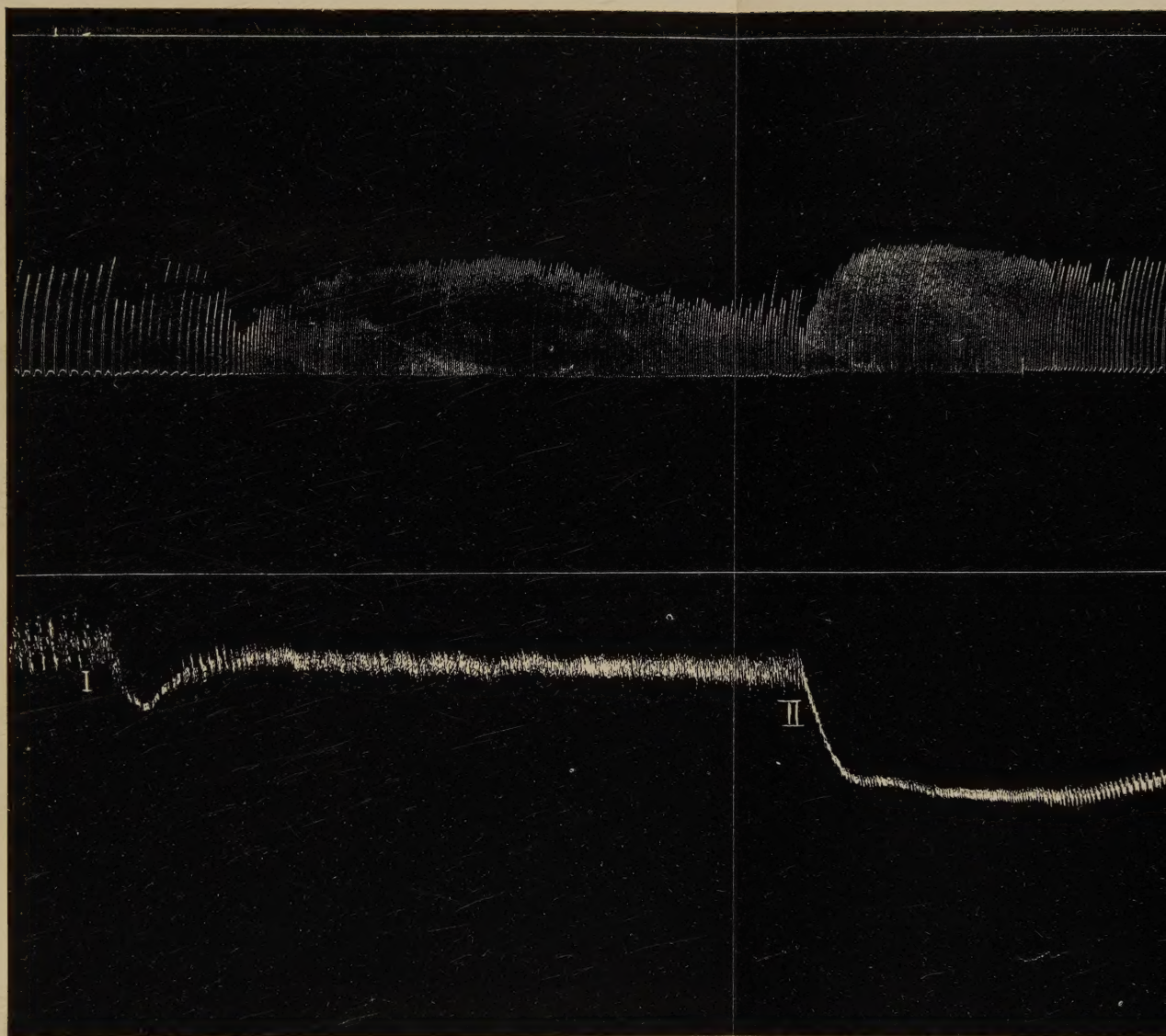
ar le chloralose ; vagues intacts.
g. — 2^e ligne : Pression carotidienne.
te en 1, 100 mmgr. de chlorhydrate
édull.



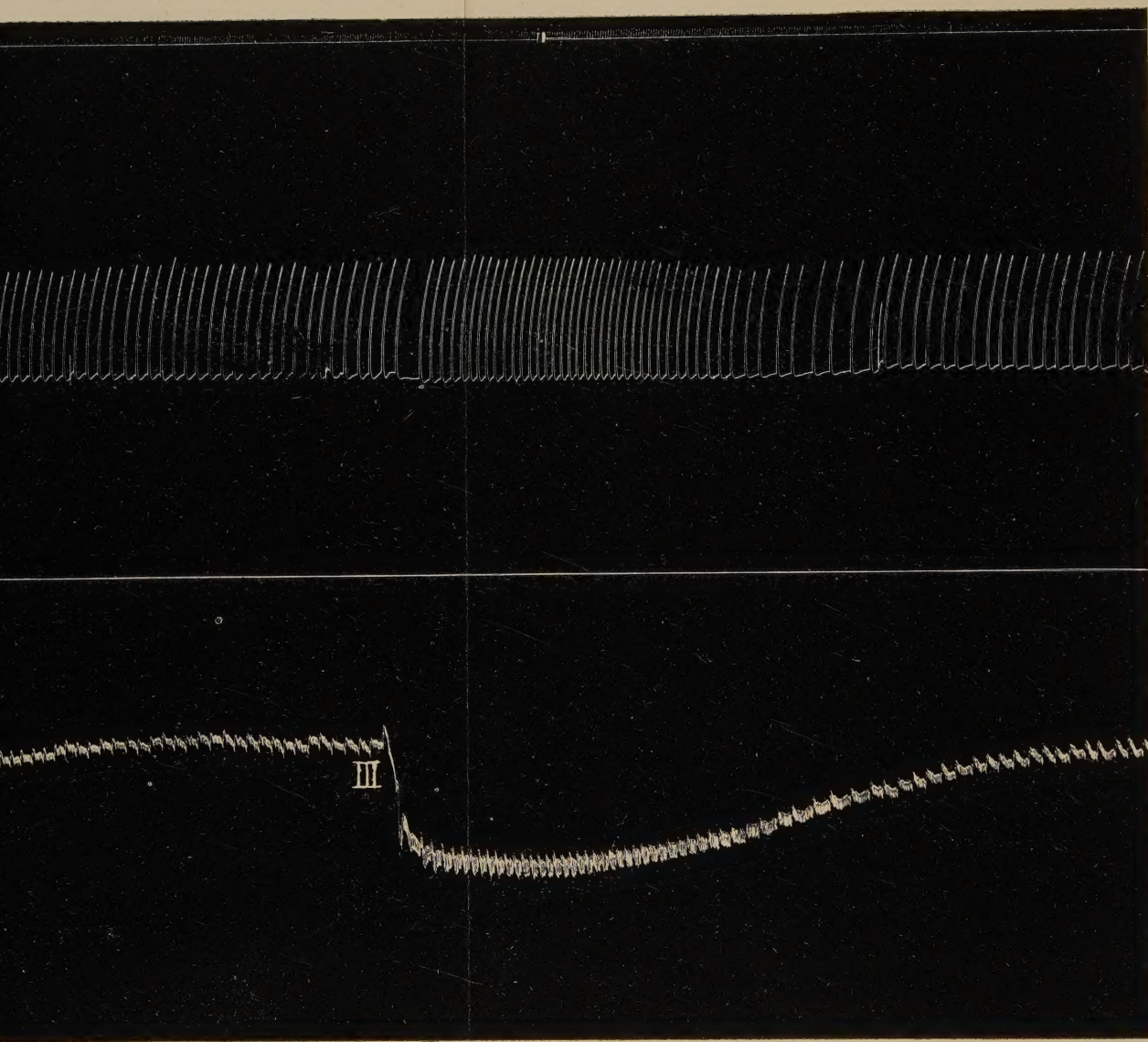
Pl. 13. — Chien de 7 kil. 500, anesthésié.
 Modifications du volume du re.
 2^e ligne : Mouvements respiratoires.
 3^e ligne : Repaire de pression à 24.
 5^e ligne : Temps en secondes. — C.
 en II, 15 mmgr. de chorhydrate d'
 mmgr. d'adrénaline ; en IV, 30
 SCHUCHARDT ; enfin en V, 5/100^{es} d'



chloralose ; vagues intacts. — 1^{re} ligne :
 enregistrées par l'oncographe de ROY. —
 enregistrés par le pneumographe MAREY. —
 II g. — 4^e ligne : Pression carotidienne. —
 te en I, 5/100^{es} de mgr. d'adrénaline ;
 permie SCHUCHARDT ; en III, 5/100^{es} de
 r. de chlorhydrate d'aspidospermie
 r. d'adrénaline. (*Tracé réduit de moitié*).



Pl. 14. — Chien de 10 kilos, anesthésé.
Temps en secondes. — 2^e ligne
pneumographe de MAREY. — 3^e
4^e ligne : Pression carotidienne.
quebrachine; en II, 20 mmgr.
d'adrénaline. (*Tracé réduit de m*



loralose; vagues intacts. — 1^{re} ligne :
ents respiratoires enregistrés par le
aire de pression à 20 cm. de Hg. —
te en I, 10 mmgr. de chlorhydrate de
chine; enfin en III, 5/100^{es} de mmgr.

